

[1,8] NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES HAVING ANTIVIRAL ACTIVITY

Publication number: JP2002537396 (T)

Publication date: 2002-11-05

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:








- International: **A61P31/12; C07D471/04; A61P31/00; C07D471/00;** (IPC1-7): A61K31/4375; A61P31/12; A61P31/14; A61P31/22; C07D471/04

- European: C07D471/04

Application number: JP20000601004T 20000222

Priority number(s): WO2000CA00181 20000222; US19990121080P 19990222

Also published as:

 WO0050424 (A1)
 EP1155017 (A1)
 EP1155017 (B1)
 CA2364652 (A1)
 AU2788300 (A)
 AU777040 (B2)
 AT231149 (T)

<< less

Abstract not available for JP 2002537396 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 0050424 (A1)**

The present invention is concerned with novel [1,8] naphthyridine derivatives useful for the inhibition of the hepatitis virus, more specifically the hepatitis C virus.

.....
Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2002-537396
(P2002-537396A)

(43) 公表日 平成14年11月5日 (2002. 11. 5)

(51) Int.Cl. ⁷ C 0 7 D 471/04 A 6 1 K 31/4375 A 6 1 P 31/12 31/14 31/22	識別記号 1 1 4	F I C 0 7 D 471/04 A 6 1 K 31/4375 A 6 1 P 31/12 31/14 31/22 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 82 頁)	データベース (参考) 1 1 4 A 4 C 0 6 5 4 C 0 8 6
(21) 出願番号 特願2000-601004(P2000-601004) (86) (22) 出願日 平成12年 2月22日 (2000. 2. 22) (85) 翻訳文提出日 平成13年 8月22日 (2001. 8. 22) (86) 国際出願番号 PCT/CA00/00181 (87) 国際公開番号 WO00/50424 (87) 国際公開日 平成12年 8月31日 (2000. 8. 31) (31) 優先権主張番号 60/121, 080 (32) 優先日 平成11年 2月22日 (1999. 2. 22) (33) 優先権主張国 米国 (US)		(71) 出願人 バイオケム ファーマ インコーポレイテッド BIOCHEM PHARMA INCO RPORATED カナダ国 エイチ7ブイ 4エイ7, ケベック, ラヴァル, アーマンド-フラッピア ブルバード 275 (72) 発明者 ベノイット パチヤンド カナダ国 エッチ3エル 2ジエイ1 ケベック モントリオール ストードニス 10, 390 (74) 代理人 弁理士 菊 経夫 (外3名)	
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 抗ウィルス活性を有する [1, 8] ナフチリジン誘導体

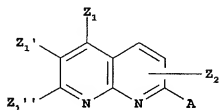
(57) 【要約】

【課題】 本発明は、肝炎ウィルス、特にC型肝炎ウィルスの阻害のために有用な新規 [1, 8] ナフチリジン誘導体に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 哺乳類におけるウイルス感染の阻害方法であって、該哺乳類に、抗ウイルス量の次式1

【化1】

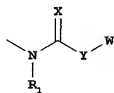


【式中、

Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' および Z_2 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、アミジノ基、グアニジノ基、ニトロ基、OH、SH、CN、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数2ないし6のアルキニル基、炭素原子数1ないし6のアルコキシ基または炭素原子数1ないし6のヘテロアルキル基を表し、

Aは、

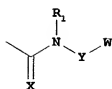
【化2】



(II)

または

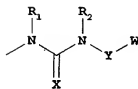
【化3】



(III)

または

【化4】



(IV)

を表し、

Xは、酸素原子、NHまたはイオウ原子を表し、

Yは、酸素原子、イオウ原子、 $(CH_2)_n$ 、 $O(CH_2)_n$ 、または $S(CH_2)_n$ を表し、ここでnは0ないし6を表し、

R_1 および R_2 は、独立して、水素原子または炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数2ないし6のアルキニル基を表すか、または R_1 および R_2 は、一緒になって、飽和または不飽和の5または6員ヘテロ環式基を形成し、

Wは、炭素原子数6ないし12のアリール基、炭素原子数6ないし12のヘテロアリール基、または炭素原子数3ないし12のヘテロ環式基を表す。]で表される[1, 8] ナフチリジン誘導体またはその医薬的に許容可能な塩を投与することからなる方法。

【請求項2】 式中、 Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' および Z_2 は、独立して、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数2ないし6のアルキニル基であって、ハロゲン原子、OH、カルボキシ基、アミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、ニトロ基、SHまたはCNの一個またはそれより多くにより置換されることができる基を表す、請求項1記載の方法。

【請求項3】 式中、 R_1 および R_2 は、独立して、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数1ないし6のアルキニル基であって、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1ないし6のアルコキシ基または炭素原子数1ないし6のアルキルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、ニトロ基、OH、SHまたはCNの一個またはそれより多くにより置換されている基を表す、請求項1記載の方法。

【請求項4】 式中、 R_1 および R_2 は、一緒になって、飽和または不飽和の5または6員ヘテロ環式基であって、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数2ないし6のアルキニル基、炭素原子数1ないし6のアルコキシ基または炭素原子数1ないし6のヘテロアルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、ニトロ基、OH、SHまたはCNの一個またはそれより多くにより置換されている基を形成する、請求項1記載の方法。

【請求項5】 式中、Wは、炭素原子数6ないし12のアリール基、炭素原子数6ないし12のヘテロアリール基、炭素原子数3ないし12のヘテロ環式基であって、それらのいずれも、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数2ないし6のアルキニル基、炭素原子数1ないし6のパーフルオロアルキル基、炭素原子数1ないし6のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のパーフルオロアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のヘテロアルキル基、炭素原子数1ないし6のパーフルオロアルキルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、ニトロ基、OH、COOH、SHまたはCNの一個またはそれより多くにより置換されている基を表す、請求項1記載の方法。

【請求項6】 式中、Yは $(CH_2)_n$ を表し、そしてnは0ないし6の間で選択される、請求項1記載の方法。

【請求項7】 式中、Xは酸素原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項8】 式中、Xはイオウ原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項9】 式中、XはNHを表す、請求項1記載の方法。

【請求項10】 式中、 R_1 は水素原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項11】 式中、 Z_1 、 Z_1' および Z_1'' は水素原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項12】 式中、 Z_2 は水素原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項13】 式中、 Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' および Z_2 は水素原子を表す、請求項1記載の方法。

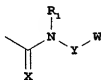
【請求項14】 式中、 R_1 、 Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' および Z_2 は水素原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項15】 式中、 R_1 、 Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' および Z_2 は水素原子を表し、そしてYは $(CH_2)_n$ を表し、ここでnは0ないし6の間で選択される、請求項1記載の方法。

【請求項16】 式中、nは0を表す、請求項1記載の方法。

【請求項17】 式中、Aは

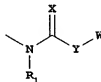
【化5】



を表す、請求項1記載の方法。

【請求項18】 式中、Aは

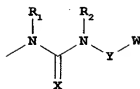
【化6】



を表す、請求項1記載の方法。

【請求項19】 式中、Aは

【化7】



を表す、請求項1記載の方法。

【請求項20】 式中、Wはフェニル基またはピリジニル基であって、未置換または炭素原子数1ないし6のアルコキシ基の一個またはそれより多くにより置換された基を表す、請求項17記載の方法。

【請求項21】 式中、R₁は水素原子を表し、Z₁、Z₁'、Z₁''は水素原子を表し、そしてZ₂は水素原子を表す、請求項17記載の方法。

【請求項22】 式中、Yは(CH₂)_nを表し、そしてnは0を表す、請求項17記載の方法。

【請求項23】 式中、Yは(CH₂)_nを表し、そしてnは1を表す、請求項17記載の方法。

【請求項24】 式中、Yは(CH₂)_nを表し、そしてnは2を表す、請求項17記載の方法。

【請求項25】 式中、Xはイオウ原子を表し、R₁は水素原子を表し、Z₁、Z₁'、Z₁''は水素原子を表し、そしてZ₂は水素原子を表す、請求項17記載の方法。

【請求項26】 式中、Xは酸素原子を表し、R₁は水素原子を表し、Z₁、Z₁'、Z₁''は水素原子を表し、そしてZ₂は水素原子を表す、請求項17記載の方法。

【請求項27】 式中、XはNHを表し、R₁は水素原子を表し、Z₁、Z₁'、Z₁''は水素原子を表し、そしてZ₂は水素原子を表す、請求項17記載の方法。

【請求項28】 前記ナフチリジン誘導体は、(+)鏡像異性体、(-)鏡像異性体、またはラセミ混合物を含む(+)および(-)鏡像異性体の混合物の形態にある、請求項1ないし27のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】 前記ウイルス感染は肝炎またはヘルペスである、請求項1

ないし27のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】 前記ウイルス感染はHBVまたはHCVである、請求項1

ないし27のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】 前記ウイルス感染はHCVである、請求項1ないし27の

うちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】 前記ウイルス感染はHSV-1またはHSV-2である、

請求項1ないし27のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】 前記ウイルス感染はHCVである、請求項28記載の方法

。

【請求項34】 哺乳類におけるウイルス感染の阻害方法であって、該哺乳

類に、抗ウイルス量の

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド (化合物番号1)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ベンジルアミド (化合物番号2)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸4-メトキシベンジルアミド (化合物番号3)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸3-メトキシベンジルアミド (化合物番号4)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2, 4, 6-トリメトキシベンジルアミド (化合物番号5)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2, 3-ジメトキシベンジルアミド (化合物番号6)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2, 4-ジメトキシベンジルアミド (化合物番号7)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシベンジルアミド (化合物番号8)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-アミド (化合物番号11)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミ

ド（化合物番号12）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸（ピリジン-2-イルメチル）-アミ
ド（化合物番号13）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ピリジン-4-イルアミド（化合物番
号14）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ピリジン-2-イルアミド（化合物番
号15）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-フルオロベンジルアミド（化合物
番号16）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-クロロベンジルアミド（化合物番
号17）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-トリフルオロメチルベンジル
アミド（化合物番号18）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸（3-ニトロフェニル）-アミド（化
合物番号19）、

N-（5, 7-ジメチル- [1, 8] ナフチリジン-2-イル）-2-（2-メ
トキシフェニル）-アセトアミド（化合物番号20）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ベンジルオキシアミド（化合物番号2
1）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸チアゾール-2-イルアミド（化合物
番号22）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ベンゾチアゾール-2-イルアミド（
化合物番号23）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸（2-フルオロフェニル）-アミド
（化合物番号24）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸（2-メトキシベンジル）-メチル
-アミド（化合物番号25）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボチオ酸2-メトキシベンジルアミド（化
合物番号26）、

(2-メトキシベンジル) - [1, 8] ナフチリジン-2-カルボキサミジン
トリフルオロアセテート (化合物番号27)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸フェニルアミド (化合物番号28)

、
[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド (化合物
番号29)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸 (フェニル-3-トリフルオロメチル
)-アミド (化合物番号30)、および

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸 (フェニルメチル-3-トリフルオロ
メチル)-アミド (化合物番号31)

からなる群より選択される [1, 8] ナフチリジン誘導体を投与することからな
る方法。

【請求項35】 前記ナフチリジン誘導体は、(+) 鏡像異性体、(-) 鏡
像異性体、またはラセミ混合物を含む (+) および (-) 鏡像異性体の混合物の
形態にある、請求項34記載の方法。

【請求項36】 哺乳類におけるウイルス感染の阻害方法であって、該哺乳
類に、抗ウイルス量の

(+) - [1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-第二ブトキシベンジル
アミド (化合物番号9)、および

(-) - [1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-第二ブトキシベンジル
アミド (化合物番号10)

からなる群より選択される [1, 8] ナフチリジン誘導体を投与することからな
る方法。

【請求項37】 前記 [1, 8] ナフチリジン誘導体は、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド (化合物
番号1)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ベンジルアミド (化合物番号2)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸4-メトキシベンジルアミド (化合物
番号3)、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸3-メトキシベンジルアミド（化合物番号4）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸2, 4, 6-トリメトキシベンジルアミド（化合物番号5）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸（ピリジン-3-イルメチル）-アミド（化合物番号12）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸2-フルオロベンジルアミド（化合物番号16）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸2-クロロベンジルアミド（化合物番号17）、および

（2-メトキシベンジル）-〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボキサミジントリフルオロアセテート（化合物番号27）

からなる群より選択される、請求項34記載の方法。

【請求項38】 前記ナフチリジン誘導体は、（+）鏡像異性体、（-）鏡像異性体、またはラセミ混合物を含む（+）および（-）鏡像異性体の混合物の形態にある、請求項37記載の方法。

【請求項39】 前記ウイルス感染は肝炎またはヘルペスである、請求項34ないし38のうちのいずれか一項に記載の方法。

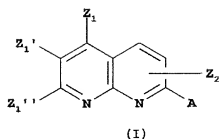
【請求項40】 前記ウイルス感染はHBVまたはHCVである、請求項34ないし38のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項41】 前記ウイルス感染はHCVである、請求項34ないし38のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項42】 前記ウイルス感染はHSV-1またはHSV-2である、請求項34ないし38のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項43】 抗ウイルス剤として有用な組成物であって、少なくとも1種の次式I

〔化8〕

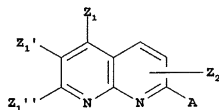


〔式中、

A、Z₁、Z₁'、Z₁'' および Z₂ は、請求項 1 ないし 27 および 34 ないし 38 のいずれか一項において定義されたものを表す。〕で表される〔1, 8〕ナフチリジン誘導体またはその医薬的に許容可能な塩を含む組成物。

〔請求項 44〕 抗ウイルス剤として有用な組成物であって、少なくとも 1 種の次式 I

〔化 9〕



〔式中、

A、Z₁、Z₁'、Z₁'' および Z₂ は、請求項 28 において定義されたものを表す。〕で表される〔1, 8〕ナフチリジン誘導体またはその医薬的に許容可能な塩を含む組成物。

〔請求項 45〕 前記抗ウイルス活性は抗肝炎または抗ヘルペスである、請求項 44 記載の組成物。

〔請求項 46〕 抗肝炎活性は抗 H B V または抗 H C V である、請求項 44 記載の組成物。

〔請求項 47〕 抗肝炎活性は抗 H C V である、請求項 44 記載の組成物。

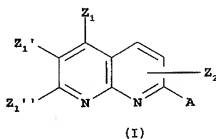
〔請求項 48〕 抗ウイルス活性は抗 H C V である、請求項 44 記載の組成物。

【請求項49】 抗ヘルペス活性は抗HSV-1または抗HSV-2である

、請求項44記載の組成物。

【請求項50】 次式I

【化10】



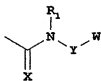
【式中、

A、Z₁、Z₁'、Z₁'' および Z₂は、請求項1ないし27および34ないし38のいずれか一項において定義されたものを表すが、

但し、

1) YがCH₂を表し、Xが酸素原子を表し、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁'' および Z₂が水素原子を表し、そしてAが

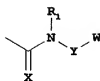
【化11】



を表す場合、Wは、2-メトキシフェニル基または3-トリフルオロメチルフェニル基を表さず、また

2) Yが(CH₂)₆を表し、Xが酸素原子を表し、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁'' および Z₂が水素原子を表し、そしてAが

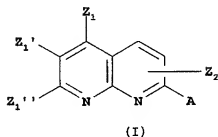
【化12】



を表す場合、Wは、フェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基または3-ピリジニル基を表さない。]で表される【1, 8】ナフチリジン誘導体およびその医薬的に許容可能な塩。

【請求項51】 次式I

【化13】

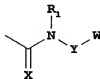


[式中、

A、Z₁、Z₁'、Z₁'' およびZ₂は、請求項28において定義されたものを表すが、
但し、

1) YがCH₂を表し、Xが酸素原子を表し、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁'' およびZ₂が水素原子を表し、そしてAが

【化14】

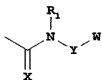


を表す場合、Wは、2-メトキシフェニル基または3-トリフルオロメチルフェニル基を表さず、また

2) Yが(CH₂)₀を表し、Xが酸素原子を表し、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁'' お

よびZ₂が水素原子を表し、そしてAが

【化15】



を表す場合、Wは、フェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基または3-ピリジニル基を表さない。]で表される[1, 8]ナフチリジン誘導体およびその医薬的に許容可能な塩。

【請求項52】 [1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸ベンジルアミド (化合物番号2)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸4-メトキシベンジルアミド (化合物番号3)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸3-メトキシベンジルアミド (化合物番号4)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸2, 4, 6-トリメトキシベンジルアミド (化合物番号5)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸2, 3-ジメトキシベンジルアミド (化合物番号6)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸2, 4-ジメトキシベンジルアミド (化合物番号7)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシベンジルアミド (化合物番号8)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-アミド (化合物番号11)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド (化合物番号12)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)-アミド (化合物番号13)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ピリジン-4-イルアミド (化合物番号14)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ピリジン-2-イルアミド (化合物番号15)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-フルオロベンジルアミド (化合物番号16)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-クロロベンジルアミド (化合物番号17)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-トリフルオロメトキシベンジルアミド (化合物番号18)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸(3-ニトロフェニル)-アミド (化合物番号19)、

N-(5, 7-ジメチル-[1, 8] ナフチリジニ-2-イル)-2-(2-メトキシフェニル)-アセトアミド (化合物番号20)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ベンジルオキシアミド (化合物番号21)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸チアゾール-2-イルアミド (化合物番号22)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ベンゾチアゾール-2-イルアミド (化合物番号23)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸(2-フルオロフェニル)-アミド (化合物番号24)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸(2-メトキシベンジル)-メチルアミド (化合物番号25)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボチオ酸2-メトキシベンジルアミド (化合物番号26)、および

(2-メトキシベンジル)-[1, 8] ナフチリジン-2-カルボキサミジン
トリフルオロアセテート (化合物番号27)

からなる群より選択される [1, 8] ナフチリジン誘導体。

【請求項53】 前記誘導体は、(+)鏡像異性体、(-)鏡像異性体、またはラセミ混合物を含む(+)および(-)鏡像異性体の混合物の形態にある、請求項52記載のナフチリジン誘導体。

【請求項54】 (+) - [1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-第二ブトキシベンジルアミド (化合物番号9)、および

(-) - [1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-第二ブトキシベンジルアミド (化合物番号10)

からなる群より選択される [1, 8] ナフチリジン誘導体。

【請求項55】 [1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ベンジルアミド (化合物番号2)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸4-メトキシベンジルアミド (化合物番号3)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸3-メトキシベンジルアミド (化合物番号4)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2, 4, 6-トリメトキシベンジルアミド (化合物番号5)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド (化合物番号12)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-フルオロベンジルアミド (化合物番号16)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-クロロベンジルアミド (化合物番号17)、および

(2-メトキシベンジル) - [1, 8] ナフチリジン-2-カルボキサミジントリフルオロアセテート (化合物番号27)

からなる群より選択される [1, 8] ナフチリジン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、ヘテロ環式化合物、より特別には、ウイルス感染の阻害のために有用な〔1、8〕ナフチリジン誘導体に関するものである。

【0002】

発明の背景

肝炎は、世界中で起こる疾患である。既知の他の原因が存在するけれども、それは通常、ウイルス性である。ウイルス性肝炎は断然に、肝炎の最も一般的な形態である。ほぼ750000人のアメリカ人が毎年、肝炎に影響され、且つその中から150000人を越える人がC型肝炎ウイルス（“HCV”）に感染している。

【0003】

HCVは、フラヴィヴィリダエ(Flaviviridae)属に属する+鎖のRNAウイルスであり、そして、豚コレラウイルス及び牛ウイルス性下痢ウイルス(BVDV)を含むベスチウイルス属と最も近い関係を有する。HCVは、相補的な+鎖のRNA鋳型の産生を介して複製すると信じられている。前記ウイルスに対する充分な培養複製システムが無いので、HCV粒子はプールされたヒト血漿から単離され、そして電子顕微鏡で観察される如く、約50～60nmの直径を有している。HCVゲノムは、3009～3030個のアミノ酸のポリ蛋白質をコードする約9600bpの一本鎖、+性RNAであり、これは、細胞性及び2種のウイルスの蛋白質分解酵素により同時及びトランスレーション後に、成熟したウイルス蛋白質へと開裂される(核、E1、E2、p7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B)。構造蛋白質E1およびE2、主な糖蛋白質は、ウイルスの脂質エンベロープ内に固定されており、そして安定なヘテロ二量体を形成している。構造内殻蛋白質は、ウイルスのRNAゲノムと相互作用して、ヌクレオカプシドを形成する。NS2からNS5と呼ばれている非構造蛋白質は、ポリメラーゼ、プロテアーゼ及びヘリカーゼを含む、ウイルス複製及び蛋白質プロセッシングに関与する酵素機能を有する蛋白質をコードしている。

【0004】

HCVによる主な汚染源は血液である。健康問題としてのHCV感染の程度は、高危険度群の間の有病率により説明される。例えば、血友病患者の60%ないし90%、及び西側諸国の静脈薬物乱用者の80%を超える者が、HCVに慢性感染している。静脈薬物乱用者においては、前記有病率は、研究された母集団にもよるが、約28%から70%まで変化する。血液提供者をスクリーンする診断手段の進歩により、輸血後のHCV新感染の比率は最近著しく減少した。

【0005】

HCV感染に対して現在利用し得る唯一の治療は、インターフェロン- α (IFN- α)の単一療法及びリバビリンとの併用の何れかである。しかしながら、異なる臨床研究によると、治療された患者の70%のみが、血清アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)レベルを正常化し、そしてIFNの中断後、前記応答者の35%ないし45%が再発する。通常、患者の40%のみが、IFN/リバビリン併用療法に長期間応答する。他方、パイロット・スタディーは、IFNとリバビリン(RIBA)を用いる併用療法は、大多数の患者に持続された応答を生じさせることを示唆している。HCVの異なるゲノタイプはIFN療法に異なって応答し、ゲノタイプ1bは型2及び3よりもIFN療法に一層耐性がある。

【0006】

HCV複製及び伝染の知識の進歩にも係わらず、それ故、現況でもHCVの有効な普遍的療法は全く無いように思える。これは大部分が、ヒト及びチンパンジーのみが前記ウィルスに感染するという事実起因する。従って、可能性の高い治療剤を試験するためのイン・ビボ動物モデルは無く、その結果、C型肝炎用のワクチンも無い。イン・ビボ・アッセイの発展を阻害するもう一つの因子は、ヒト肝臓組織は入手困難で且つ高価であり、その結果、多量の組織が必要とされるであろう大規模なスクリーニングにおけるその使用を阻害することである。禁止的コスト及びチンパンジーの利用可能性を考えると、イン・ビボモデルは、現況では、スクリーニングの目的には受け入れられない。

【0007】

ジン(Jin)等は、ヒト・サイトメガロウイルス(HCMV)の阻害剤として有用な[1, 6]ナフチリジン誘導体について記載した。例えば[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸-2-メトキシベンジル-アミンより弱いながら、[1, 8]ナフチリジン誘導体もまた、そのような阻害活性を有することが証明された。しかしながら、この特殊な化合物について、他の用途は全く示唆されていない。それ故、肝炎ウイルス、特にHCVの阻害剤の開発に対する大きな要求がある。

【0008】

エプシュタインバー(Epstein-Barr)ウイルス(EBV)、带状疱疹(Varicella Zoster)ウイルス(VZV)、ヘルペス・シンプレックス(Herpes Simplex)ウイルス(HSV-1, HSV-2)及びヒト・ヘルペス・ウイルス(HHV6)を含むヘルペス群のウイルスは、AIDSを患う患者における重大な病原体として認識されている。これらのウイルスは、しばしば、前記患者で観察される免疫抑制に影響を及ぼし、そして、肺、胃腸管、中枢神経系、又は眼を巻き込む汎発性の病気を起こし得る。

【0009】

全てのヒト・ヘルペス・ウイルスは世界中に分布しており、そして抑制することが最も困難なヒト病原体に属する。最近、ヘルペス・ウイルス、特にヘルペス・シンプレックスウイルスHSV-1及びHSV-2、並びに带状疱疹ウイルス(VZV)に対して有効なワクチン及び抗ウイルス剤の開発に向けて、相当な努力が払われている。多数のヌクレオシド及びヌクレオチド誘導体は、初期及び再発HSV感染に有効である；これらの中で、アシクロヴィア(acyclovir)は最も多用される薬剤である。しかしながら、AIDSを患う患者では、アシクロヴィア耐性のHSV-2が、慢性進行性の感染を生じさせ得る。

【0010】

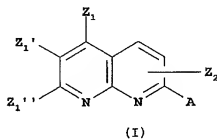
それ故、ヘルペス・ウイルス及び肝炎ウイルスに対して有効且つ非毒性の薬剤の開発が要求されている。

【0011】

発明の要約

本発明によると、哺乳類におけるウイルス感染の阻害方法であって、該哺乳類に、抗ウイルス量の次式 I

【化16】

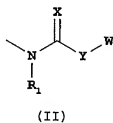


〔式中、

Z₁、Z₁'、Z₁'' および Z₂ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、アミジノ基、グアニジノ基、ニトロ基、OH、SH、CN、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素原子数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素原子数 2 ないし 6 のアルキニル基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルコキシ基または炭素原子数 1 ないし 6 のヘテロアルキル基を表し、

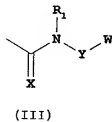
A は、

【化17】



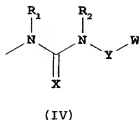
または

【化18】



または

【化19】



を表し、

Xは、酸素原子、NH、またはイオウ原子を表し、

Yは、酸素原子、イオウ原子、 $(CH_2)_n$ 、 $O(CH_2)_n$ 、または $S(CH_2)_n$ を表し、ここでnは0ないし6を表し、

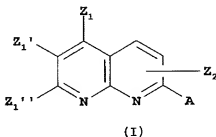
R_1 および R_2 は、独立して、水素原子または炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数2ないし6のアルキニル基を表すか、または R_1 および R_2 は、一緒になって、飽和または不飽和の5または6員ヘテロ環式基を形成し、そして

Wは、炭素原子数6ないし12のアリール基、炭素原子数6ないし12のヘテロアリール基、または炭素原子数3ないし12のヘテロ環式基を表す。]で表される[1, 8]ナフチリジン誘導体またはその医薬的に許容可能な塩を投与することからなる方法が提供される。

【0012】

本発明によれば、次式1

【化20】

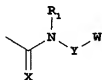


[式中、

A、Z₁、Z₁'、Z₁" および Z₂は、上記で定義されたものを表すが、
但し、

1) YがCH₂を表し、Xが酸素原子を表し、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁" および
Z₂が水素原子を表し、そしてAが

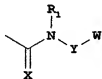
【化21】



を表す場合、Wは、2-メトキシフェニル基または3-トリフルオロメチルフェ
ニル基を表さず、また

2) Yが(CH₂)₆を表し、Xが酸素原子を表し、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁" お
よび Z₂が水素原子を表し、そしてAが

【化22】



を表す場合、Wは、フェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基または3-
ピリジニル基を表さない。] で表される [1, 8] ナフチリジン誘導体および
その医薬的に許容可能な塩もまた提供される。

【0013】

発明の詳細な説明

本明細書において使用される場合、用語“アルキル基”は、未置換または、(ハロゲン原子、ニトロ基、アミノアミノ基、アミジノ基、グアニド基、CONH₂、COOH、O-炭素原子数1ないし6のアルキル基、O-炭素原子数2ないし6のアルケニル基、O-炭素原子数2ないし6のアルキニル基、アミノ基、ヒドロキシル基またはCOOQ [ここで、Qは炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数2ないし6のアルキニル

基を表す。」により置換された直鎖、分岐鎖、または環式の炭化水素部分（例えば、イソプロピル基、エチル基、フルオロヘキシル基またはシクロプロピル基）を表す。用語アルキル基はまた、一個またはそれより多くの水素原子がハロゲン原子によって代替されており、より好ましくは、ハロゲン原子はフッ素原子であるアルキル基（例えば、 $\text{CF}_3\cdot$ 、または $\text{CF}_3\text{CH}_2\cdot$ ）を包含することも意味される。

【0014】

用語“アルケニル基”および“アルキニル基”は、少なくとも一個の不飽和基を含むアルキル基（例えば、アリール基）を表す。

用語“ヘテロアルキル基”は、直鎖、分岐鎖または環式炭化水素部分の一部の炭素原子が一個またはそれより多くのヘテロ原子、例えば酸素原子、硫黄原子および窒素原子により代替されたアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基（例えば、エーテル基、チオヘキサノイル基、チオモルホリノ基、イソチアゾール基、イミダゾール基、トリアゾール基、エチルメチルスルホン基またはエチルチオ基）を表す。

【0015】

用語“ヘテロ環式基”は、環式のヘテロアルキル基（イミダゾール、イソチアゾール基、またはトリアゾール基）を表す。

用語“アリール基”は、（炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数2ないし6のアルキニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノアミジノ基、アミジノ基、グアニド基、 CONH_2 、 COOH 、 O -炭素原子数1ないし6のアルキル基、 O -炭素原子数2ないし6のアルケニル基、 O -炭素原子数2ないし6のアルキニル基、アミノ基、ヒドロキシル基または COOQ [ここで、 Q は炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数2ないし6のアルキニル基を表す。]により置換されることができ、また少なくとも一個のベンゼノイド型環（例えば、フェニル基およびナフチル基）を含み得る炭素環式部分を表す。

【0016】

用語“アラルキル基”は、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1

ないし 6 のアルケニル基、または炭素原子数 1 ないし 6 のアルキニル基により隣接原子に結合したアリール基（例えば、ベンジル基）を表す。

用語“アリールオキシ基”は、酸素原子を通して共有結合したアリール基またはアラルキル基部分（例えば、フェノキシ基）を表す。

【0017】

用語“ヘテロアリール基”は、炭素環式部分の一員である炭素原子が少なくとも一個のヘテロ原子（例えば、窒素原子またはイオウ原子）により代替されたアリール基、アリールオキシ基、またはアラルキル基（例えば、ピリジン基、イソキノリン基、またはベンゾチオフェン基）を表す。

用語“アシル基”は、（ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、炭素原子数 6 ないし 20 のアリール基または炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基により）置換された、または未置換のカルボン酸から、—OH 基の代替により誘導された基に関する。関連する酸と同様に、アシル基は、（ハロゲン原子、炭素原子数 1 ないし 5 のアルコキシアルキル基、ニトロ基または OH により）置換された、または未置換の脂肪族または芳香族であることができ、分子の残りの構造がどの様であろうとも、官能基の特性は本質的に同じままである（例えば、アセチル基、プロピオニル基、イソブタノイル基、ピパロイル基、ヘキサノイル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、およびシクロヘキサノイル基）。

【0018】

本発明の好ましい化合物は、以下の態様が独立して、または組み合わせて存在するものからなる。

好ましくは、 Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' および Z_2 は、独立して、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素原子数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素原子数 2 ないし 6 のアルキニル基であって、ハロゲン原子、OH、カルボキシ基、アミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、ニトロ基、SH または CN の一個またはそれより多くにより置換されることができる基を表す。

より好ましくは、 Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' は、独立して、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、OH、ハロゲン原子または水素原子を表す。

より好ましくは、 Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' は、独立して、メチル基、エチル基、O
H、ハロゲン原子または水素原子を表す。

より好ましくは、少なくとも Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' の一個は水素原子を表す。

より好ましくは、少なくとも Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' の二個は水素原子を表す。

Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' は最も好ましくは水素原子を表す。

【0019】

より好ましくは、 Z_2 は、炭素原子数1ないし6のアルキル基、OH、ハロゲ
ン原子、または水素原子を表す。

より好ましくは、 Z_2 は、メチル基、エチル基、OH、ハロゲン原子、または
水素原子を表す。

Z_2 は最も好ましくは水素原子を表す。

【0020】

好ましくは、 R_1 および R_2 は、独立して、炭素原子数1ないし6のアルキル基
、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数1ないし6のアルキニル基
であって、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1ないし6のアルコ
キシ基または炭素原子数1ないし6のヘテロアルキル基、ハロゲン原子、アミノ
基、 Guanidino基、アミジノ基、ニトロ基、OH、SHまたはCNの一個または
それより多くにより置換されている基を表す。

【0021】

好ましくは、 R_1 および R_2 は、一緒になって、飽和または不飽和の5または6
員ヘテロ環式基であって、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2な
いし6のアルケニル基、炭素原子数2ないし6のアルキニル基、炭素原子数1な
いし6のアルコキシ基または炭素原子数1ないし6のヘテロアルキル基、ハロゲ
ン原子、アミノ基、 Guanidino基、アミジノ基、ニトロ基、OH、SHまたはC
Nの一個またはそれより多くにより置換されている基を形成する。

【0022】

より好ましくは、 R_1 は、炭素原子数1ないし6のアルキル基または水素原子
を表す。

より好ましくは、 R_1 は、メチル基、エチル基または水素原子を表す。

R₁は最も好ましくは水素原子を表す。

【0023】

より好ましくは、R₂は、炭素原子数1ないし6のアルキル基または水素原子を表す。

より好ましくは、R₂は、メチル基、エチル基または水素原子を表す。

R₁は最も好ましくは水素原子を表す。

【0024】

好ましくは、Wは、炭素原子数6ないし12のアリール基、炭素原子数6ないし12のヘテロアリール基、炭素原子数3ないし12のヘテロ環式基であって、それらのいずれも、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数2ないし6のアルキニル基、炭素原子数1ないし6のパールオロアルキル基、炭素原子数1ないし6のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のパールオロアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のヘテロアルキル基、炭素原子数1ないし6のパールオロアルキルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、ニトロ基、OH、COOH、SHまたはCNの一個またはそれより多くにより置換されている基を表す。

好ましくは、Wは、炭素原子数6ないし12のアリール基、炭素原子数6ないし12のヘテロアリール基、炭素原子数3ないし12のヘテロ環式基であって、それらのいずれも、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数2ないし6のアルキニル基、炭素原子数1ないし6のパールオロアルキル基、炭素原子数1ないし6のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のパールオロアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のヘテロアルキル基、炭素原子数1ないし6のパールオロアルキルチオ基、OH、COOH、SHまたはCNの一個またはそれより多くにより置換されている基を表す。

Wは、より好ましくは、フェニル基またはピリジニル基であって、未置換または炭素原子数1ないし6のアルコキシ基の一個またはそれより多くにより置換された基を表す。

Wは、最も好ましくは、フェニル基またはピリジニル基であって、未置換または-O-メチル基またはO-エチル基の一個またはそれより多くにより置換され

た基を表す。

【0025】

Yは、好ましくは、 $(CH_2)_n$ を表し、そしてnは0ないし6の間で選択される。

Yは、好ましくは、 $(CH_2)_n$ を表し、そしてnは1ないし4の間で選択される。

Yは、好ましくは、 $(CH_2)_n$ を表し、そしてnは1を表す。

【0026】

Xは好ましくは酸素原子を表す。

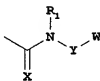
Xは好ましくはイオウ原子を表す。

Xは好ましくはNHを表す。

【0027】

Aは好ましくは

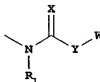
【化23】



を表す。

Aは好ましくは

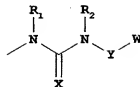
【化24】



を表す。

Aは好ましくは

【化25】



を表す。

【0028】

Yは、好ましくは、 $(CH_2)_n$ を表し、そしてnは0を表す。

Yは、より好ましくは、 $(CH_2)_n$ を表し、そしてnは1を表す。

Yは、最も好ましくは、 $(CH_2)_n$ を表し、そしてnは2を表す。

【0029】

Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' および Z_2 は好ましくは水素原子を表す。

R_1 、 Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' および Z_2 は好ましくは水素原子を表す。

【0030】

もう一つの態様において、 R_1 、 Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' および Z_2 は水素原子を表し、そしてYは $(CH_2)_n$ を表し、ここでnは0ないし6の間で選択される。nは好ましくは0を表す。

【0031】

もう一つの態様において、Xは酸素原子を表し、 R_1 は水素原子を表し、 Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' は水素原子を表し、そして Z_2 は水素原子を表す。

【0032】

もう一つの態様において、Xはイオウ原子を表し、 R_1 は水素原子を表し、 Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' は水素原子を表し、そして Z_2 は水素原子を表す。

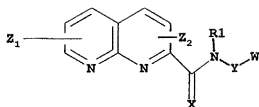
【0033】

もう一つの態様において、XはNHを表し、 R_1 は水素原子を表し、 Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' は水素原子を表し、そして Z_2 は水素原子を表す。

【0034】

より好ましい態様において、本発明の化合物は、次式(Ia)

【化26】



(Ia)

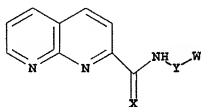
[式中、

Xは、酸素原子またはNHを表し、そしてZ₁、Z₂、R₁、YおよびWの各々は、上記で定義されたものを表す。] によって表される。

【0035】

より好ましくは、本発明の化合物は、次式 (I b)

【化27】



(Ib)

[式中、

Xは、酸素原子またはNHを表し、そしてYおよびWの各々は、上記で定義されたものを表す。] によって表される。

【0036】

好ましくは、前記 [1, 8] ナフチリジン誘導体は、(+) 鏡像異性体、(−) 鏡像異性体、またはラセミ混合物を含む (+) および (−) 鏡像異性体の混合物の形態にある。

【0037】

好ましくは、前記 [1, 8] ナフチリジン誘導体は、少なくとも95%で、対応する (−) 鏡像異性体を有さない (+) 鏡像異性体の形態にある。

より好ましくは、前記 [1, 8] ナフチリジン誘導体は、少なくとも97%で

、対応する（－）鏡像異性体を有さない（＋）鏡像異性体の形態にある。

最も好ましくは、前記〔1，8〕ナフチリジン誘導体は、少なくとも99%で

、対応する（－）鏡像異性体を有さない（＋）鏡像異性体の形態にある。

【0038】

好ましくは、前記〔1，8〕ナフチリジン誘導体は、少なくとも95%で、対応する（＋）鏡像異性体を有さない（－）鏡像異性体の形態にある。

より好ましくは、前記〔1，8〕ナフチリジン誘導体は、少なくとも97%で、対応する（＋）鏡像異性体を有さない（－）鏡像異性体の形態にある。

好ましくは、前記〔1，8〕ナフチリジン誘導体は、少なくとも99%で、対応する（＋）鏡像異性体を有さない（－）鏡像異性体の形態にある。

【0039】

ある態様において、前記ウイルス感染は、フラビウイルス（Flavivirus）感染から選択される。

ある態様において、前記フラビウイルス感染は、C型肝炎（HCV）、ウシのウイルス性下痢（BVDV）、ブタコレラおよび黄熱から選択される。

他の態様において、前記フラビウイルス感染はC型肝炎である。

【0040】

他の態様において、本発明はまた、抗フラビウイルス活性を持つ化合物を識別する方法であって、BVDVアッセイにおいて化合物をスクリーニングし、そして抗BVDV活性を示す化合物を選択する工程からなる方法を提供する。

他の態様において、本発明はまた、抗HCV活性を持つ化合物を識別する方法であって、BVDVアッセイにおいて化合物をスクリーニングし、そして抗BVDV活性を示す化合物を選択する工程からなる方法を提供する。

好ましくは、ウイルス感染は肝炎またはヘルペスである。

より好ましくは、ウイルス感染はHBVまたはHCVである。

最も好ましくは、ウイルス感染はHCVである。

さもなくば、ウイルス感染はHSV-1またはHSV-2である。

【0041】

好ましい態様において、前記〔1，8〕ナフチリジン誘導体は、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド (化合物番号1)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ベンジルアミド (化合物番号2)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸4-メトキシベンジルアミド (化合物番号3)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸3-メトキシベンジルアミド (化合物番号4)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2, 4, 6-トリメトキシベンジルアミド (化合物番号5)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2, 3-ジメトキシベンジルアミド (化合物番号6)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2, 4-ジメトキシベンジルアミド (化合物番号7)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシベンジルアミド (化合物番号8)、

(+) - [1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-第二ブトキシベンジルアミド (化合物番号9)、

(-) - [1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-第二ブトキシベンジルアミド (化合物番号10)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-アミド (化合物番号11)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド (化合物番号12)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)-アミド (化合物番号13)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ピリジン-4-イルアミド (化合物番号14)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ピリジン-2-イルアミド (化合物番号15)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-フルオロベンジルアミド (化合物番号16)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-クロロベンジルアミド (化合物番号17)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-トリフルオロメトキシベンジルアミド (化合物番号18)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸(3-ニトロフェニル)-アミド (化合物番号19)、

N-(5, 7-ジメチル-[1, 8] ナフチリジン-2-イル)-2-(2-メトキシフェニル)-アセトアミド (化合物番号20)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ベンジロキシアミド (化合物番号21)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸チアゾール-2-イルアミド (化合物番号22)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ベンゾチアゾール-2-イルアミド (化合物番号23)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸(2-フルオロフェニル)-アミド (化合物番号24)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸(2-メトキシベンジル)-メチルアミド (化合物番号25)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボチオ酸2-メトキシベンジルアミド (化合物番号26)、

(2-メトキシベンジル)-[1, 8] ナフチリジン-2-カルボキサジントリフルオロアセテート (化合物番号27)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸フェニルアミド (化合物番号28)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド (化合物番号29)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸(フェニル-3-トリフルオロメチル

）－アミド（化合物番号30）、および

〔1, 8〕ナフチリジン－2－カルボン酸（フェニルメチル－3－トリフルオロメチル）－アミド（化合物番号31）

からなる群より選択される。

【0042】

より好ましくは、前記〔1, 8〕ナフチリジン誘導体は、

〔1, 8〕ナフチリジン－2－カルボン酸2－メトキシベンジルアミド（化合物番号1）、

〔1, 8〕ナフチリジン－2－カルボン酸ベンジルアミド（化合物番号2）、

〔1, 8〕ナフチリジン－2－カルボン酸4－メトキシベンジルアミド（化合物番号3）、

〔1, 8〕ナフチリジン－2－カルボン酸3－メトキシベンジルアミド（化合物番号4）、

〔1, 8〕ナフチリジン－2－カルボン酸2, 4, 6－トリメトキシベンジルアミド（化合物番号5）、

〔1, 8〕ナフチリジン－2－カルボン酸（ピリジン－3－イルメチル）－アミド（化合物番号12）、

〔1, 8〕ナフチリジン－2－カルボン酸2－フルオロベンジルアミド（化合物番号16）、および

〔1, 8〕ナフチリジン－2－カルボン酸2－クロロベンジルアミド（化合物番号17）

からなる群より選択される。

【0043】

本発明によると、抗ウイルス剤として有用な組成物であって、少なくとも1種の式1、1aまたは1bで表される〔1, 8〕ナフチリジン誘導体またはその医薬的に許容可能な塩を、医薬的に許容可能なキャリアと組み合わせ含む組成物が提供される。

好ましくは、本発明の組成物の抗ウイルス活性は、抗肝炎または抗ヘルペスである。

より好ましくは、本発明の組成物の抗ウイルス活性は、抗HBVまたは抗HCVである。

最も好ましくは、本発明の組成物の抗ウイルス活性は抗HCVである。

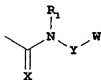
さもなくば、本発明の組成物の抗ウイルス活性は、抗HSV-1または抗HSV-2である。

【0044】

本発明によると、式(1)、(1a)または(1b)で表されるが、但し、

1) YがCH₂を表し、Xが酸素原子を表し、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁"およびZ₂が水素原子を表し、そしてAが

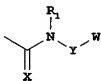
【化28】



を表す場合、Wは、2-メトキシフェニル基または3-トリフルオロメチルフェニル基を表さず、また

2) Yが(CH₂)₆を表し、Xが酸素原子を表し、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁"およびZ₂が水素原子を表し、そしてAが

【化29】



を表す場合、Wは、フェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基または3-ピリジニル基を表さない[1, 8] ナフチリジン誘導体およびその医薬的に許容可能な塩も提供される。

【0045】

本発明の化合物は、有機化学の当業者に既知である慣用の製造工程および回収方法を使用して合成することができる。そのような合成の例は、実験の項におい

て与えられる。

【0046】

本発明の〔1, 8〕ナフチリジン誘導体のための好ましい一般的な合成手法は、実施例に示される如く、市販の〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸を選択されたアミノ化合物と反応させて、本発明の〔1, 8〕ナフチリジン誘導体を形成させることからなる。他の変法が、有機合成の分野で周知の方法に従って得られた分子に対して行われてよい。

【0047】

当業者は、本発明の特定の化合物は一つ又はそれより多くの不斉中心を有し得、それ故、多くの異なる異性体、すなわち、鏡像異性体、ジアステレオマー及びエビマーの形態で存在し得ることが判るであろう。前記の全ての鏡像異性体、ジアステレオマー及びエビマーは、純粋な形態又は、ラセミ体混合物を含む混合物の何れかで、本発明の範囲内にある。

【0048】

本発明の特定の〔1, 8〕ナフチリジン誘導体は、医薬的に許容され得る塩を形成する。例えば、アミノ基のような塩基性置換基を有する化合物は、弱酸と塩を形成する。塩形成のために適する酸の例は、塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸及び他の鉱酸、並びに当業者に周知のカルボン酸を含む。前記塩は、慣用の方法で、遊離塩基形態を充分な量の所望の酸と接触させて塩を生じさせることにより、製造される。前記の遊離塩基形態は、前記塩に適する希釈された塩基水溶液、例えば希水酸化ナトリウム水溶液、希炭酸カリウム水溶液、希アンモニア水溶液及び希炭酸水素ナトリウム水溶液で処理することにより、再生され得る。前記遊離塩基形態はそれの個々の塩形態とは特定の物理的性質、例えば極性溶媒における溶解性において幾分相違してよいが、しかし他方では、本発明の目的のために、前記の酸及び塩基塩はそれの個々の遊離塩基形態に等しい。

【0049】

本発明は、C型肝炎ウィルスを阻害する組成物にも関する。前記組成物は、式

Iで表される化合物(式中、A、W、X、Y、Z₁、Z₁'、Z₁"、Z₂、nおよびR₁ないしR₃は、例外なく上記において定義されたものと同じ意味を表す)の有効量を、医薬的に許容可能な担体と組み合わせることからなる。代表的には、それらは、用いられる投与方法に応じて、約0.1重量%ないし約99重量%、好ましくは、約10重量%ないし約60重量%の有効化合物を含む。前記組成物は、錠剤、カプセル剤、キャップレット(Caplet)、粉剤、顆粒剤、ドロップ剤、坐剤、液状に戻し得る粉剤、又は液体製剤、例えば経口又は滅菌非経口溶液又は分散液の形態であってよい。慣用の担体は、結合剤、例えばアラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、ポリビニルピロリドン；充填剤、例えばラクトース、蔗糖、トウモロコシ澱粉、磷酸カルシウム、ソルビトール又はグリシン；錠剤分解剤、例えば澱粉、ポリビニルピロリドン、ナトリウム澱粉グリコレート又は微結晶性セルロース；又は薬学的に許容され得る湿潤剤、例えばナトリウム・ラウリルスルフェートを含む。

【0050】

本発明の化合物は、非経口的に、すなわち、筋肉内に、静脈内に、又は皮下的に注射されてよい。非経口的投与の場合には、前記化合物は、他の溶質、例えば等張溶液を作るために充分な生理食塩水又はグルコースを含む無菌溶液の形態で使用されてよい。

【0051】

化合物は、適する慣用のキャリアまたは賦形剤、例えば澱粉、ラクトース、白砂糖等を含む錠剤、カプセル剤または顆粒剤の形態で経口投与されてよい。化合物は、着色剤および／または香料を含む溶液の形態で経口投与されてよい。化合物は、トローチまたはロゼンジの形態で舌下に投与されてもよく、ここでは、それぞれの活性成分が砂糖、コーンシロップ、香料および染料と混合され、次いで固体の形態へ圧縮されるのに適当な混合物にするために十分に脱水される。経口投与された活性成分の量は、特定の化合物の生物学的利用能に依存するであろう。

【0052】

固体経口組成物は、ブレンド、充填、錠剤化等の慣用の方法で調合され得る。

ブレンド操作の繰り返しは、多量の充填剤を使用している組成物中に均一に活性化剤を分散させるために使用され得る。そのような操作は、当該分野では慣用である。錠剤は、通常の医薬の実施においてよく知られている方法に従って、特に脂溶性コートにより、コートされ得る。

【0053】

経口液体製剤は、エマルジョン、シロップまたはエリキシル剤の形態であってよいが、または、使用前に水もしくは他の適当な賦形剤により再構成されるための乾燥製品として存在してもよい。そのような液体製剤は、慣用の添加剤を含んでよく、または含んでなくてもよい。例えば、ソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アリミニウムステアレートゲル、または水素化食用脂肪のような分散剤、ソルビトールモノオレエートまたはアカシアのような乳化剤、アーモンドオイル、留分されたココナッツオイル、グリセリン、プロピレングリコール、エチレングリコール、およびエチルアルコールのような群から選択された油状エステルのような非水性賦形剤（食用油を含んでもよい）、防腐薬、例えばソルビン酸のメチルパラ-ヒドロキシベンゾエート、エチルパラ-ヒドロキシベンゾエート、n-プロピルパラ-ヒドロキシベンゾエート、またはn-ブチルパラ-ヒドロキシベンゾエート、および所望の場合、慣用の香料または着色剤。

【0054】

非経口投与に関して、流動性単位の投与形態は、化合物および無菌賦形剤を利用することにより、そして使用濃度に依存して調整され、賦形剤中に分散されるか、または溶解され得る。一旦溶液になると、化合物は注入され得、そして適当なバイアルまたはアンプルに充填する前にろ過滅菌され、そしてそれに続いてキャリアまたは貯蔵包装が密閉される。局所麻酔、防腐剤または緩衝剤のようなアジュバントは、使用前に賦形剤に溶解されてよい。医薬組成物の安定性は、組成物をバイアルに充填して凍結させ、そして真空中で水を除去すること（即ち、凍結乾燥）により増大し得る。ペプチドが賦形剤に溶解されるよりもむしろ分散さ

れるべきであること、および更に滅菌がろ過によりを成し遂げられないことを除いては、非経口分散体は実質上、同様の方法で調整され得る。しかしながら、化合物は、無菌の賦形剤に分散する前に、エチレンオキシドに暴露することにより滅菌され得る。表面活性剤または潤滑溶液は、化合物の分散を均一にするために、組成物中に都合よく含まれる。

【0055】

阻害量は、ウイルス複製の進行を遅らせるために、またはウイルス量を、化合物の投与がなければ起こったであろう数値から減少させるために必要とされる活性化化合物の量として決定され得る。あるいは、C型肝炎ウイルスから生じる症状の進行を遅らせるか、または症状の強度を減少させるために、あるいはそれらを除去するために必要とされる活性化化合物の量である。

【0056】

本発明の化合物は、他の抗ウイルス剤と組み合わせで使用されてもよい。

一つの態様において、本発明の化合物は、プロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、およびヘリカーゼ阻害剤から選択された他の抗ウイルス剤の少なくとも一種とともに使用され得る。

一つの態様において、本発明の化合物は、インターフェロンおよびリバビリンから選択された他の抗ウイルス剤の少なくとも一種とともに使用され得る。

一つの態様において、本発明の化合物は、インターフェロン- α およびリバビリンから選択された他の抗ウイルス剤の少なくとも一種とともに使用され得る。

【0057】

上記組み合わせは、医薬配合物の形態における使用に関して、都合よく存在し得、従って医薬的に許容可能なキャリアとともに上記で定義された組み合わせからなる医薬配合物は、更なる本発明の特徴を含む。

そのような組み合わせの個々の成分は、個々に、または同時に、分離した、または組み合わせられた医薬配合物で投与され得る。

化合物(1)またはそれらの医薬的に許容可能な塩は、同様のウイルスに対して活性である第二の治療剤と組み合わせられて使用された場合には、それぞれの化合物の投与量は、その化合物が単独で使用されたときと同様であるか、または

異なってもよい。適当な投与量は、当業者には容易にわかる。

【0058】

医師は、最も適するであろう本発明の治療剤の投与量を決定するであろう。投与量は、投与方法および特に選択された化合物により変化し得る。加えて、投与量は特に、治療中の患者により変化し得る。治療に使用される化合物の投与量は、ウイルス量、患者の体重、化合物の相関効果、および治療医師の判断に依存して変化するであろう。そのような治療は、断続的または非断続的な方法で、数週間または数ヶ月に及んでよい。

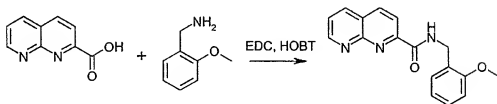
【0059】

以下の実施例は本発明の種々の態様を説明するために提供され、その範囲を限定しているとは考えられるべきではない。

実施例1

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド (化合物番号1)

【化30】



1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (EDC) (132 mg, 0.69 mmol, 1.1 当量) を、室温で乾燥 DMF (5 mL) 中の酸 (111 mg, 0.63 mmol)、アミン (123 μL, 0.95 mmol, 1.5 当量) およびヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (93 mg, 0.69 mmol, 1.1 当量) の溶液に添加した。反応混合物は室温で18時間攪拌した。次いで、それをブラインに注し入れ、そして酢酸エチルで抽出した (3回)。集めた有機抽出物をクエン酸10%、炭酸ナトリウム飽和溶液、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして濃縮し、白色固体を得た (収率78%)。

精製が必要な場合、展開剤として酢酸エチルを使用して、フラッシュクロマトグラフィーにより行われた。

¹H NMR(300MHz;CDCl₃): 9.15 (m, 1H); 8.68 (bs, 1H); 8.45 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 8.34 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 8.25 (dd, 1H, J = 1.9 および 8.2 Hz); 7.54 (dd, 1H, J = 4.4 および 8.1 Hz); 7.37 (dd, 1H, J = 1.6 および 7.4 Hz); 7.27-7.22 (m, 1H); 6.88 (m, 2H); 4.70 (d, 2H, J = 6.3 Hz) および 3.86 (s, 3H) ppm.

【0060】

実施例1と同様の方法をベースとして、以下の化合物が製造された。

実施例2

【1, 8】ナフチルジーン-2-カルボン酸ベンジルアミド (化合物番号2)

¹H NMR(300MHz;CDCl₃): 9.15 (m, 1H); 8.70 (br.m, 1H); 8.49 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 8.38 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 8.28 (m, 1H); 7.57 (m, 1H); 7.30-7.10 (br. m, 5H) および 4.74 (d, 2H, J = 6.1 Hz) ppm.

実施例3

【1, 8】ナフチルジーン-2-カルボン酸4-メトキシベンジルアミド (化合物番号3)

¹H NMR(300MHz;CDCl₃): 9.13 (m, 1H); 8.65 (bs, 1H); 8.44 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 8.35 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 8.25 (dd, 1H, J = 1.9 および 8.2 Hz); 7.54 (dd, 1H, J = 4.1 および 8.1 Hz); 7.29 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 6.83 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 4.61 (d, 2H, J = 6 Hz) ならびに 3.75(s, 3H) ppm.

【0061】

実施例4

【1, 8】ナフチルジーン-2-カルボン酸3-メトキシベンジルアミド (化合物番号4)

¹H NMR(400MHz;CDCl₃): 9.10 (dd, 1H, J = 1.9 および 4.1 Hz); 8.66 (bs, 1H); 8.41 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 8.32 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 8.22 (dd, 1H, J = 1.9 および 8.1 Hz); 7.52 (dd, 1H, J = 4.2 および 8.2 Hz); 7.18 (t, 1H, J = 8.0 Hz); 6.90 (d, 1H, J = 7.6 Hz); 6.85 (d, 1H, J = 1.9 Hz)

; 6.75 (dd, 1H, J = 2.4 および 8.2 Hz); 4.61 (d, 2H, J = 6.1 Hz) ならびに 3.72 (s, 3H) ppm.

実施例 5

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸 2, 4, 6-トリメトキシベンジルアミド (化合物番号 5) ^1H NMR (300MHz; CDCl_3): 9.14 (dd, 1H, J = 1.9 および 4.1 Hz); 8.49 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 8.36-8.33 (m, 2H); 8.26 (dd, 1H, J = 1.9 および 8.2 Hz); 7.54 (dd, 1H, J = 4.1 および 8.2 Hz); 6.13 (s, 2H); 4.71 (d, 2H, J = 5.2 Hz) ならびに 3.82 (s, 9H) ppm.

【0062】

実施例 6

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸 2, 3-ジメトキシベンジルアミド (化合物番号 6)

^1H NMR (300MHz; CDCl_3): 9.14 (dd, 1H, J = 1.9 および 4.3 Hz); 8.67 (bs, 1H); 8.44 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 8.35 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 8.25 (dd, 1H, J = 1.9 および 8.1 Hz); 7.54 (dd, 1H, J = 4.1 および 8.2 Hz); 7.03-6.97 (m, 2H); 6.86-6.83 (m, 1H); 4.73 (d, 2H, J = 6 Hz); 3.89 (s, 3H) ならびに 3.84 (s, 3H) ppm.

実施例 7

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸 2, 4-ジメトキシベンジルアミド (化合物番号 7)

^1H NMR (300MHz; CDCl_3): 9.12 (bs, 1H); 8.60 (bs, 1H); 8.41 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 8.31 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 8.22 (dd, 1H, J = 1.9 および 8.2 Hz); 7.52 (dd, 1H, J = 4.1 および 8.2 Hz); 7.27 (d, 1H, J = 6 Hz); 6.42-6.38 (m, 2H); 4.60 (d, 2H, J = 6 Hz); 3.81 (s, 3H) ならびに 3.75 (s, 3H) ppm.

【0063】

実施例 8

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸 2-イソプロポキシベンジルアミド (化合物番号 8)

^1H NMR (300MHz; CDCl_3): 9.17 (m, 1H); 8.72 (br. m, 1H); 8.49 (d, 1H, J =

8.5 Hz) ; 8.38 (d, 1H, J = 8.2 Hz) ; 8.27 (m, 1H) ; 7.57 (dd, 1H, J = 4.1 および 9.1 Hz) ; 7.35 (m, 1H) ; 7.30-7.20 (m, 1H, CDCl₃と混合) ; 6.88 (m, 2H) ; 4.72 (d, 2H, J = 6 Hz) ; 4.62 (m, 1H) ; 1.40 (s, 3H) ならびに 1.38 (s, 3H) ppm.

実施例 9

(+) - [1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸 2-第二ブトキシベンジルアミド (化合物番号 9)

α_D : +17.1° (メタノール, 22.7 mL, 室温)

¹H NMR (300MHz; CDCl₃): 9.17 (m, 1H); 8.69 (br. m, 1H); 8.48 (d, 1H, J = 8.2 Hz) ; 8.38 (d, 1H, J = 8.5 Hz) ; 8.28 (dd, 1H, J = 1.9 および 8.2 Hz) ; 7.58 (m, 1H) ; 7.36 (d, 1H, J = 7.7 Hz) ; 7.23 (d, 1H, CDCl₃下) ; 6.88 (m, 2H) ; 4.73 (d, 2H, J = 6.0 Hz) ; 4.40 (m, 1H) ; 1.77 (m, 2H) ; 1.33 (d, 3H, J = 6.1 Hz) ならびに 0.97 (t, 3H, J = 7.4 Hz) ppm.

【0064】

実施例 10

(-) - [1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸 2-第二ブトキシベンジルアミド (化合物番号 10)

α_D : -21.1° (メタノール, 24.6 mL, 室温)

¹H NMR (300MHz; CDCl₃): 9.13 (m, 1H); 8.68 (br. m, 1H); 8.44 (d, 1H, J = 8.5 Hz) ; 8.33 (d, 1H, J = 8.5 Hz) ; 8.23 (dd, 1H, J = 1.9 および 8.2 Hz) ; 7.52 (m, 1H) ; 7.35 (m, 1H) ; 7.20 (m, 1H) ; 6.86 (m, 2H) ; 4.71 (d, 2H, J = 6.0 Hz) ; 4.37 (m, 1H) ; 1.72 (m, 2H) ; 1.30 (d, 3H, J = 6.0 Hz) ならびに 0.95 (t, 3H, J = 7.4 Hz) ppm.

実施例 11

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸 [2-(2-メトキシフェニル)エチル]-アミド (化合物番号 11)

¹H NMR (300MHz; CDCl₃): 9.14 (bs, 1H); 8.60 (m, 1H); 8.42 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 8.34 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 8.24 (dd, 1H, J = 1.9 および 8.2 Hz); 7.54 (dd, 1H, J = 4.1 および 8.2 Hz); 7.16 (d, 2H, J = 7.1 Hz); 6.83 (d, 2H

, J = 7.7 Hz); 3.86 (s, 3H) ならびに 2.98 (m, 2H) ppm.

【0065】

実施例 12

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) -アミド (化合物番号 12)

¹H NMR(300MHz;CDCl₃): 9.13-9.12 (m, 1H); 8.79 (bs, 1H); 8.62 (bs, 1H); 8.49 (bs, 1H); 8.39 (dd, 2H, J = 8.2 および 15 Hz); 8.25 (dd, 1H, J = 1.9 および 8.2 Hz); 7.70-7.69 (m, 1H); 7.54 (dd, 1H, J = 4.4 および 8.2 Hz); 7.26-7.20 (m, 1H) ならびに 4.68 (d, 2H, J = 6.3 Hz) ppm.

実施例 13

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル) -アミド (化合物番号 13)

¹H NMR(300MHz;CDCl₃): 9.21 (dd, 1H, J = 1.9 および 4.2 Hz); 9.12 (bs, 1H); 8.61 (d, 1H, J = 4.9 Hz); 8.49 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 8.41 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 8.30 (dd, 1H, J = 1.9 および 8.2 Hz); 7.70-7.64 (m, 2H); 7.60 (dd, 1H, J = 4.1 および 8.1 Hz); 7.38 (d, 1H, J = 7.7 Hz); 7.26-7.20 (m, 1H) ならびに 4.88 (d, 2H, J = 6 Hz) ppm.

【0066】

実施例 14

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ピリジン-4-イルアミド (化合物番号 14)

¹H NMR(300MHz;CDCl₃): 10.45 (bs, 1H); 9.27 (dd, 1H, J = 1.9 および 4.3 Hz); 8.65 (bs, 1H); 8.52 (dd, 2H, J = 8.5 および 15 Hz); 8.36 (dd, 1H, J = 1.9 および 8.2 Hz); 7.86 (m, 2H); 7.68 (dd, 1H, J = 4.1 および 8.2 Hz) ならびに 7.27-7.26 (m, 1H) ppm.

実施例 15

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ピリジン-2-イルアミド (化合物番号 15)

¹H NMR(300MHz;CDCl₃): 10.77 (bs, 1H); 9.23 (bs, 1H); 8.52-8.28 (m, 5H);

7.79-7.74 (m, 1H); 7.63-7.59 (m, 1H) および 7.10-7.06 (m, 1H) ppm.

【0067】

実施例16

【1, 8】 ナフチリジン-2-カルボン酸2-フルオロベンジルアミド (化合物番号16)

¹H NMR(300MHz;CDCl₃): 9.14 (bs, 1H); 8.69 (m, 1H); 8.43 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 8.35 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 8.25 (dd, 1H, J = 1.9 および 8 Hz); 7.55 (dd, 1H, J = 4.1 および 8.1 Hz); 7.44-7.38 (m, 1H); 7.27-7.19 (m, 1H); 7.10-6.99 (m, 2H) ならびに 4.74 (d, 2H, J = 6 Hz) ppm.

実施例17

【1, 8】 ナフチリジン-2-カルボン酸2-クロロベンジルアミド (化合物番号17)

¹H NMR(300MHz;CDCl₃): 9.13 (d, 1H, J = 1.9 Hz); 8.73 (bs, 1H); 8.42 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 8.33 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 8.23 (dd, 1H, J = 1.9 および 8.3 Hz); 7.53 (dd, 1H, J = 4.1 および 8.2 Hz); 7.45-7.42 (m, 1H); 7.35-7.32 (m, 1H); 7.21-7.17 (m, 1H) ならびに 4.77 (d, 2H, J = 6 Hz) ppm.

【0068】

実施例18

【1, 8】 ナフチリジン-2-カルボン酸2-トリフルオロメトキシベンジルアミド (化合物番号18)

¹H NMR(300MHz;CDCl₃): 9.16 (d, 1H, J = 2.5 Hz); 8.7 (bs, 1H); 8.46 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 8.38 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 8.27 (dd, 1H, J = 1.9 および 8.1 Hz); 7.57 (dd, 1H, J = 4.1 および 8.2 Hz); 7.51-7.21 (m, 2H) ならびに 4.78 (d, 2H, J = 6 Hz) ppm.

実施例19

【1, 8】 ナフチリジン-2-カルボン酸(3-ニトロフェニル)-アミド (化合物番号19)

¹H NMR(300MHz;CDCl₃): 9.25 (dd, 1H, J = 1.9 および 4.1 Hz); 9.04 (t, 1H, J = 1.9 Hz); 8.76 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 8.63 (dd, 1H, J = 1.9 および 8.2

Hz); 8.40-8.35 (m, 2H); 8.02-7.99 (m, 1H); 7.79 (dd, 1H, $J = 4.1$ および 8 Hz) ならびに 7.69 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz) ppm.

【0069】

実施例20

N-(5, 7-ジメチル-[1, 8]ナフチリジニ-2-イル)-2-(2-メトキシフェニル)-アセトアミド (化合物番号20)

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; CDCl_3): 8.48 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz); 8.40 (bs, 1H); 8.27 (d, 1H, $J = 9$ Hz); 7.35-7.28 (m, 2H); 7.08 (d, 1H, $J = 0.6$ Hz); 7.00-6.93 (m, 2H); 3.90 (s, 3H); 3.80 (s, 2H); 2.66 (s, 3H) および 2.62 (s, 3H) ppm.

実施例21

[1, 8]ナフチリジニ-2-カルボン酸ベンジルオキシアミド (化合物番号21)

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; CDCl_3): 10.53 (bs, 1H); 9.18 (bs, 1H); 8.42 (m, 2H); 8.29 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz); 7.60 (m, 1H); 7.47-7.26 (m, 6H) および 5.1 (s, 2H) ppm.

【0070】

実施例22

[1, 8]ナフチリジニ-2-カルボン酸チアゾール-2-イルアミド (化合物番号22)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz; CDCl_3): 11.50 (bs, 1H); 9.25 (dd, 1H, $J = 1.8$ および 4.1 Hz); 8.49 (dd, 2H, $J = 8.3$ および 14 Hz); 8.33 (dd, 1H, $J = 1.8$ および 8.2 Hz); 7.64 (dd, 1H, $J = 4.1$ および 8.2 Hz); 7.58 (d, 1H, 3.5 Hz) ならびに 7.07 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz) ppm.

実施例23

[1, 8]ナフチリジニ-2-カルボン酸ベンゾチアゾール-2-イルアミド (化合物番号23)

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; CDCl_3): 9.28 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz); 8.55-8.48 (m, 2H); 8.36-8.32 (m, 1H); 7.87 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7.69-7.63 (m, 1H); 7.50-7.45 (m, 1H); 7.37-7.34 (m, 1H) および 7.32-7.26 (m, 1H) ppm.

【0071】

実施例24

【1, 8】ナフチリジノー2-カルボン酸(2-フルオロフェニル)-アミド
(化合物番号24)

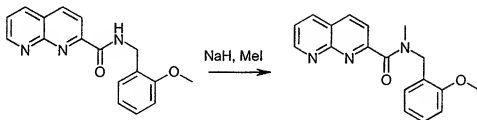
¹H NMR(300MHz;CDCl₃): 10.4 (bs, 1H); 9.20 (dd, 1H, J = 1.9 および 4.1 Hz); 8.51-8.39 (m, 3H); 8.27 (dd, 1H, J = 1.8および8.2 Hz); 7.57 (dd, 1H, J = 4.2 および 8.2) ならびに 7.19-7.07 (m, 3H) ppm.

【0072】

実施例25

【1, 8】ナフチリジノー2-カルボン酸(2-メトキシベンジル)-メチル
アミド(化合物番号25)

【化31】



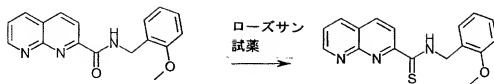
0℃でDMF(1mL)中の水素化ナトリウム(10mg)の懸濁液に、DMF(1mL)中の実施例1の化合物(68mg、0.23mmol)の溶液を添加した。反応混合物は同じ温度で30分間攪拌され、次いでヨウ化メチル(20μL、0.32mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いでそれを酢酸エチル中に流し入れ、水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして濃縮し、白色固体を得た。精製は、シリカゲルカラムおよび展開剤として酢酸エチルを使用して行われた。

¹H NMR(300MHz;CDCl₃): 回転異性体の混合物 9.13 (m, 1H); 8.29-8.18 (m, 2H); 7.86 (dd, 1H, J = 8.2 および 12 Hz); 7.58-7.11 (複雑混合; 3H); 6.98-6.71 (複雑な混合, 2H); 4.91 および 4.85 (2s, 2H) ならびに 3.84 および 3.58 (2s, 3H); 3.18 および 3.04 (2s, 3H) ppm.

【0073】

実施例 26

【化32】



〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボチオ酸 2-メトキシベンジルアミド (化合物番号 26)

ベンゼン (5 mL) 中のアミド (75.3 mg、0.26 mmol) の溶液にローズサン試薬 (Lawesson's reagent) (52 mg、0.13 mmol、0.5当量) を添加し、該溶液を 2 時間還流した。溶媒をエバポレーションし、酢酸エチル/ヘキサン 50% を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより黄色固体を精製し、エーテルによって沈殿された黄色固体を得た (収率 62%)。

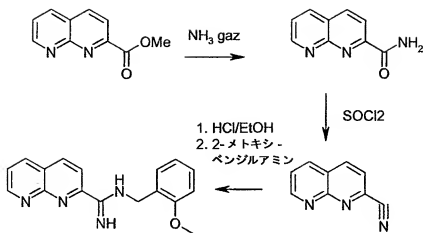
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): 10.64 (bs, 1H); 9.15 (dd, 1H, $J = 1.9$ および 4.1); 9.02 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz); 8.32 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz); 8.26 (dd, 1H, $J = 1.9$ および 8.1 Hz); 7.56 (dd, 1H, $J = 4.1$ および 8.2 Hz); 7.40 (dd, 1H, $J = 1.1$ および 7.4 Hz); 7.33-7.26 (m, 1H); 6.95-6.90 (m, 2H); 5.10 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz) ならびに 3.88 (s, 3H) ppm.

【0074】

実施例 27

N-(2-メトキシベンジル)-〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボキサミジントリフルオロアセテート (化合物番号 27)

【化33】



完全に飽和になるまでアンモニアをメタノール（10 mL）中のエステル（14.4 mg, 0.76ミリモル）の溶液に0℃で吹き込んだ。次いで溶液を密閉しおよび室温で一晩中撹拌した。反応混合物を窒素でフラッシュし、そして濃縮して白色固体を得た（収率100%）。

¹H NMR(300MHz;CDCl₃):9.17(bs,1H);8.62(d,1H,J=8.2Hz);8.55(dd,1H,J=1.6および8.2Hz);8.35(d,1H,J=8.2Hz);7.74(dd,1H,J=4.3および8.2 Hz)および4.87(s,2H) ppm

【0075】

塩化チオニル（78 μL, 1.06ミリモル, 1.4当量）をDMF（8 mL）中のアミド（13.2 mg, 0.76ミリモル）およびNMM（0.24 mL, 2.128ミリモル, 2.8当量）の溶液に0℃で添加した。反応混合物を同じ温度で30分間、次いで室温で2時間撹拌し、次にそれを氷水中に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した（3X）。合わせた抽出物をクエン酸10%、重炭酸ナトリウム飽和溶液、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させおよび濃縮して緑色の固体を得た。生成物を酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィにより精製して白色固体（収率25%）を得た。

¹H NMR(300MHz;CDCl₃):9.28(dd,1H,J=1.9および4.1Hz);8.42(d,1H,J=8.2Hz);8.32(dd,1H,J=1.9および8.2Hz);7.83(d,1H,J=8.2Hz)および7.66(dd,1H,J=4.1および8.3Hz) ppm

HClガスをエタノール（5 mL）中のシアノ化合物（30 mg, 0.19ミ

リモル) 溶液中に0℃で吹き込んだ(10分間)。反応混合物に蓋をしして18時間冷蔵庫に置いた。次いで窒素をこの溶液に吹き込み、および反応混合物を濃縮した。残渣をDMF(2mL)に入れそしてトリエチルアミン(26μL, 0.19ミリモル、1当量)およびアミン(50μL, 0.38ミリモル、2当量)で処理した。反応混合物を60℃で一晩中撹拌した。冷却後、反応混合物を酢酸エチルおよび水に分配した。有機相を水、ブラインで洗浄し、乾燥しそして濃縮して黄色の油を得た。EtOAc/MeOH/NH₄OH 98/1/1を使用するフラッシュクロマトグラフィにより精製し、次いでHPLC精製を行うことにより白色固体(純度98.6%)を得た(収率25%)。

¹H NMR(300MHz;CDCl₃):9.14(dd,1H,J=1.9および4.4Hz);8.64(d,1H,J=8.5Hz);8.29-8.24(m,2H);7.54(dd,1H,J=4.4および8Hz);7.29-7.21(m,1H);6.98-6.89(m,2H);4.56(s,2H);3.83(s,3H);3.84(s,1H)および3.74(s,1H)ppm.

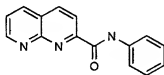
【0076】

以下の化合物がピークデイル(Peakdale)において得られた。

[1.8] ナフチリジン-2-カルボン酸フェニル-アミド

化合物番号28(PFC-023)

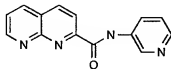
【化34】



[1.8] ナフチリジン-2-カルボン酸ピリジン-3-イル-アミド

化合物番号29(PFC-024)

【化35】

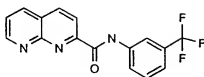


[1.8] ナフチリジン-2-カルボン酸(フェニル-3-トリフルオロメチル

)-アミド

化合物番号30 (PFC-025)

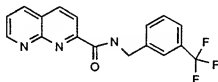
【化36】



【1.8】ナフチリジン-2-カルボン酸(フェニルメチル-3-トリフルオロ
メチル)-アミド

化合物番号31 (PFC-026)

【化37】

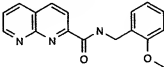
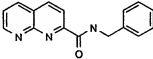
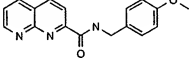
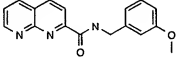
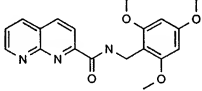
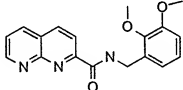
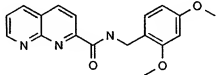


【0077】

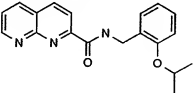
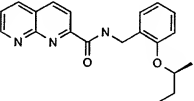
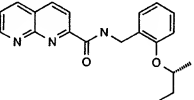
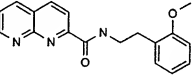
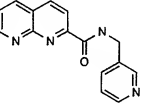
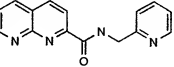
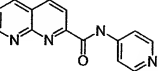
表1

本発明の化合物

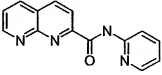
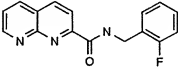
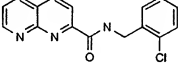
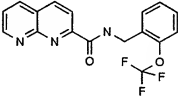
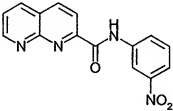
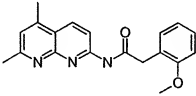
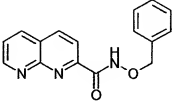
【表1】

化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

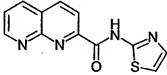
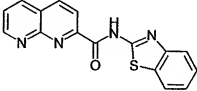
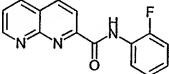
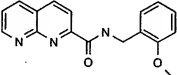
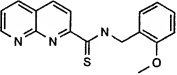
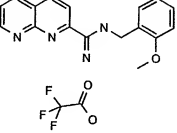
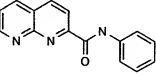
【表2】

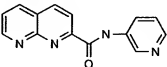
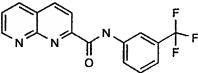
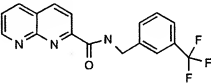
化合物番号	構 造
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

【表3】

化合物番号	構造
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

【表4】

化合物番号	構造
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

化合物番号	構 造
29	
30	
31	

【0078】

実施例28抗ウイルス活性

BVDV抗ウイルスアッセイ

BVDV（ウシウイルス性下痢ウイルス（bovine viral diarrhea virus））はHCVと機能的な相同性を持つため、現在は可能性の高い抗-HCV剤を評価するための代用法として、WST-1ベースのBVDV検定が使用される。

WST-1ベースのBVDV抗ウイルス検定

化合物の抗ウイルス効果を測定するため、0.006ないし0.01のMOIを使用して、MDBK細胞をBVDV（NADL）の細胞変性性菌株で感染させた。次に、3000個の細胞を、化合物を含む96ウェルプレートの各々のウェルに供給した。最終容積は1ウェル当たり200μLの培地であった。37℃で4日間のインキュベーションに続いて、培地を取除き、培養基中の（1/40に希釈した）WST-1の100μLをウェルに加える。培養細胞を次いで37℃で更に2時間インキュベートし、その後、ウイルスを不活性にするために10% SDSの20μLを各々のウェルに添加し、そしてマイクロプレートリーダー（Dynatech MR5000）を使用して450nmでODを測定した。

並行して、非感染の細胞を使用して化合物の毒性を測定するために同じ実験を行った。細胞変性効果（CPE）の減少の百分率および生存細胞の百分率をこれらのデータを使用して計算する。結果を下記表2に示す。

【0079】

表2

【表6】

化合物番号	BVDV 抗ウイルス効果 IC ₅₀ (μM)	毒 性 WST-1 CC ₅₀ (μM)
1	~6.8	>68.2
2	<76	>76
3	~1.7	>68.2
4	~6.8	>68.2
5	~1.1	>56.6
8	<62.2	>62.2
10	>6	>6
12	~18.9	>75.7
13	>7.6 <75.7	>75.7
15	>8 <79.9	>79.9
16	~1.1	>71.1
17	~3.6	>67.2
19	~1.7	>68

【表7】

化合物番号	BVDV 抗ウイルス効果 IC ₅₀ (μM)	毒 性 WST-1 CC ₅₀ (μM)
22	>0.78 <7.8	>78
23	>0.65 <6.5	>6.5
24	~7.5	>74.8
27	~0.33	>63.2
28	>8 <80	>80.2
29 (HCl 塩)	~3.2	>79.9
30	~0.6	6.3
31	~3	>60.4

【0080】

ヘルペス単一ウイルスブラークの減少のアッセイ

24ウェル組織培養ディッシュにあるペロ (Vero) 細胞の完全モノレイヤーを300 μLのPMEM培地で希釈した、HSV-1 (300 p f u / m l) (KOS) またはHSV-2 (300 p f u / m l) (186) で感染させた。37℃で1時間吸収させた後、モノレイヤーを、試験化合物を数種の濃度で含む培地で覆った。感染させたが他に処理しない単層をウイルス対照としてアッセイに含めた。感染後48時間5%CO₂/空气中37℃でインキュベーション後、プレートを固定しそしてクリスタルバイオレット2%/EtOH20%で数秒間染色した。このモノレイヤーを顕微鏡下でブラークの存在について試べた。各

々の化合物に対するブランクの減少の百分率を決定しそして50%阻害濃度 (IC_{50}) を決定した。

化合物の毒性を評価するため、 CC_{50} 値 (50%の細胞の細胞毒性用量) を細胞のウイルスフリー対照層上で評価した。

【0081】

ヒトB型肝炎ウイルスの阻害

この試験のために使用される方法はコルバラ (Korba et al.) の *Antiviral Research* 15, 217-228 (1992) に詳細に記載されており、それは簡単に以下のように記載される：

ヒトB型肝炎ウイルスゲノムDNAでトランスフェクションしたHep G2細胞 (2.2.15細胞) を5%のウシ胎児血清、2mMのグルタミンおよび50 μ g/mLの硫酸ゲンタマイシンを含むRPMI-1640培養基において生育させおよび維持し、そしてG418に対する耐性をルーチンのに検査する。2.2.15細胞の培養物を24ウェル組織培養プレート中で集密的に生育させ、薬剤処理するまでそのままの状態を2ないし3日間維持した。

薬を滅菌水または滅菌した、水中の50% DMSOに、最も高い試験濃度よりも100倍以上の濃度で溶解させた。溶液は培養基で必要に応じて希釈した。

集密的細胞における培養基は試験化合物に曝す24時間前に変更された。処理の10日後、HBV DNA分析のため培養基を集めそして-70℃で凍結した。

細胞外HBV DNAを分析するため、培養基の試料0.2mLを1M NaOH/10X SSC (1X SSCは0.15M NaCl/0.015Mクエン酸、pH7.2) 中、25℃で20分間インキュベートし、次いで予め20X SSCに浸したニトロセルロース膜に適用した。フィルターを2X SSCで洗浄し、そして減圧下80℃で1時間焼き固めた。

精製3.2kb EcoRI HBV DNAフラグメントはニックトランスレーションにより [32 P] dCTPでラベルされおよびDNAハイブリダイゼーションによるドットプロットによるHBV DNAを検出するためのプローブとして使用した。洗浄後、ハイブリダイズされたプロットを乾燥させおよび 32 Pをアムビスベータスキャナ (Ambis beta scanner) で定量した。

【0082】

本発明はその特定の実施態様に関連して記載したが、他の変更は可能であり、そして本出願は、一般的に本発明の原理に従い、並びに本発明が属する技術分野の公知のまたは慣用の実施の範囲に入りおよび上述した本質的な特徴に適用し得、および付随する請求の範囲の範囲に従う、本明細書からの試みを含むいかなる変形、使用、適合をも包含することを意図するものと理解するべきである。

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成13年5月18日(2001.5.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

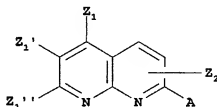
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 哺乳類におけるウイルス感染の阻害方法であって、該哺乳類に、抗ウイルス量の次式1

【化1】

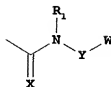


[式中、

Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' および Z_2 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、アミジノ基、グアニジノ基、ニトロ基、OH、SH、CN、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数2ないし6のアルキニル基、炭素原子数1ないし6のアルコキシ基または炭素原子数1ないし6のヘテロアルキル基を表し、

Aは、

【化2】



(III)

を表し、

Xは、酸素原子、NHまたはイオウ原子を表し、

Yは、酸素原子、イオウ原子、 $(CH_2)_n$ 、 $O(CH_2)_n$ 、または $S(CH_2)_n$ を表し、ここでnは0ないし6を表し、

R₁は、独立して、水素原子または炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数2ないし6のアルキニル基を表し、

Wは、炭素原子数6ないし12のアリール基、炭素原子数6ないし12のヘテロアリール基、または炭素原子数3ないし12のヘテロ環式基を表す。]で表される[1, 8]ナフチリジン誘導体またはその医薬的に許容可能な塩を投与することからなる方法。

【請求項2】 式中、Z₁、Z₁'、Z₁"およびZ₂は、独立して、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数2ないし6のアルキニル基であって、ハロゲン原子、OH、カルボキシ基、アミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、ニトロ基、SHまたはCNの一個またはそれより多くにより置換されることができる基を表す、請求項1記載の方法。

【請求項3】 式中、R₁は、独立して、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数1ないし6のアルキニル基であって、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1ないし6のアルコキシ基または炭素原子数1ないし6のアルキルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、ニトロ基、OH、SHまたはCNの一個またはそれより多くにより置換されている基を表す、請求項1記載の方法。

【請求項4】 式中、Wは、炭素原子数6ないし12のアリール基、炭素原子数6ないし12のヘテロアリール基、炭素原子数3ないし12のヘテロ環式基

であって、それらのいずれも、炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数2ないし6のアルケニル基、炭素原子数2ないし6のアルキニル基、炭素原子数1ないし6のパーフルオロアルキル基、炭素原子数1ないし6のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のパーフルオロアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のヘテロアルキル基、炭素原子数1ないし6のパーフルオロアルキルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、ニトロ基、OH、COOH、SHまたはCNの一個またはそれより多くにより置換されている基を表す、請求項1記載の方法。

【請求項5】 式中、Yは $(CH_2)_n$ を表し、そしてnは0ないし6の間で選択される、請求項1記載の方法。

【請求項6】 式中、Xは酸素原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項7】 式中、Xはイオウ原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項8】 式中、XはNHを表す、請求項1記載の方法。

【請求項9】 式中、R₁は水素原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項10】 式中、Z₁、Z₁' およびZ₁''は水素原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項11】 式中、Z₂は水素原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項12】 式中、Z₁、Z₁'、Z₁'' およびZ₂は水素原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項13】 式中、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁'' およびZ₂は水素原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項14】 式中、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁'' およびZ₂は水素原子を表し、そしてYは $(CH_2)_n$ を表し、ここでnは0ないし6の間で選択される、請求項1記載の方法。

【請求項15】 式中、nは0を表す、請求項1記載の方法。

【請求項16】 式中、Wはフェニル基またはピリジニル基であって、未置換の、または炭素原子数1ないし6のアルコキシ基の一個またはそれより多くにより置換された基を表す、請求項1記載の方法。

【請求項17】 式中、R₁は水素原子を表し、Z₁、Z₁'、Z₁''は水素原

子を表し、そして Z_2 は水素原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項18】 式中、 Y は $(CH_2)_n$ を表し、そして n は0を表す、請求項1記載の方法。

【請求項19】 式中、 Y は $(CH_2)_n$ を表し、そして n は1を表す、請求項1記載の方法。

【請求項20】 式中、 Y は $(CH_2)_n$ を表し、そして n は2を表す、請求項1記載の方法。

【請求項21】 式中、 X はイオウ原子を表し、 R_1 は水素原子を表し、 Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' は水素原子を表し、そして Z_2 は水素原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項22】 式中、 X は酸素原子を表し、 R_1 は水素原子を表し、 Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' は水素原子を表し、そして Z_2 は水素原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項23】 式中、 X は NH を表し、 R_1 は水素原子を表し、 Z_1 、 Z_1' 、 Z_1'' は水素原子を表し、そして Z_2 は水素原子を表す、請求項1記載の方法。

【請求項24】 前記ナフチリジン誘導体は、(+)鏡像異性体、(-)鏡像異性体、またはラセミ混合物を含む(+)および(-)鏡像異性体の混合物の形態にある、請求項1ないし23のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】 前記ウイルス感染は肝炎またはヘルペスである、請求項1ないし23のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】 前記ウイルス感染はHBVまたはHCVである、請求項1ないし23のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】 前記ウイルス感染はHCVである、請求項1ないし23のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項28】 前記ウイルス感染はHSV-1またはHSV-2である、請求項1ないし23のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】 前記ウイルス感染はHCVである、請求項24記載の方法。

【請求項30】 哺乳類におけるウイルス感染の阻害方法であって、該哺乳類に、抗ウイルス量の

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド（化合物番号1）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ベンジルアミド（化合物番号2）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸4-メトキシベンジルアミド（化合物番号3）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸3-メトキシベンジルアミド（化合物番号4）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2, 4, 6-トリメトキシベンジルアミド（化合物番号5）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2, 3-ジメトキシベンジルアミド（化合物番号6）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2, 4-ジメトキシベンジルアミド（化合物番号7）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシベンジルアミド（化合物番号8）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-アミド（化合物番号11）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸（ピリジン-3-イルメチル）-アミド（化合物番号12）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸（ピリジン-2-イルメチル）-アミド（化合物番号13）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ピリジン-4-イルアミド（化合物番号14）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ピリジン-2-イルアミド（化合物番号15）、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-フルオロベンジルアミド（化合物番号16）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸2-クロロベンジルアミド（化合物番号17）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸2-トリフルオロメトキシベンジルアミド（化合物番号18）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸（3-ニトロフェニル）-アミド（化合物番号19）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸ベンジルオキシアミド（化合物番号21）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸チアゾール-2-イルアミド（化合物番号22）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸ベンゾチアゾール-2-イルアミド（化合物番号23）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸（2-フルオロフェニル）-アミド（化合物番号24）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸（2-メトキシベンジル）-メチルアミド（化合物番号25）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボチオ酸2-メトキシベンジルアミド（化合物番号26）、

（2-メトキシベンジル）-〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボキサミジン
トリフルオロアセテート（化合物番号27）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸フェニルアミド（化合物番号28）
、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド（化合物番号29）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸（フェニル-3-トリフルオロメチル）-アミド（化合物番号30）、および

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸（フェニルメチル-3-トリフルオロメチル）-アミド（化合物番号31）

からなる群より選択される〔1, 8〕ナフチリジン誘導体を投与することからな

る方法。

【請求項31】 前記ナフチリジン誘導体は、(+)鏡像異性体、(-)鏡像異性体、またはラセミ混合物を含む(+)および(-)鏡像異性体の混合物の形態にある、請求項30記載の方法。

【請求項32】 哺乳類におけるウイルス感染の阻害方法であって、該哺乳類に、抗ウイルス量の

(+) - [1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-第二ブトキシベンジルアミド(化合物番号9)、および

(-) - [1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-第二ブトキシベンジルアミド(化合物番号10)

からなる群より選択される[1, 8] ナフチリジン誘導体を投与することからなる方法。

【請求項33】 前記[1, 8] ナフチリジン誘導体は、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド(化合物番号1)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸ベンジルアミド(化合物番号2)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸4-メトキシベンジルアミド(化合物番号3)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸3-メトキシベンジルアミド(化合物番号4)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2, 4, 6-トリメトキシベンジルアミド(化合物番号5)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド(化合物番号12)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-フルオロベンジルアミド(化合物番号16)、

[1, 8] ナフチリジン-2-カルボン酸2-クロロベンジルアミド(化合物番号17)、および

(2-メトキシベンジル) - [1, 8] ナフチリジン-2-カルボキサミジン

トリフルオロアセテート（化合物番号27）

からなる群より選択される、請求項30記載の方法。

【請求項34】 前記ナフチリジン誘導体は、（+）鏡像異性体、（-）鏡像異性体、またはラセミ混合物を含む（+）および（-）鏡像異性体の混合物の形態にある、請求項33記載の方法。

【請求項35】 前記ウイルス感染は肝炎またはヘルペスである、請求項30ないし34のうちのいずれか一項に記載の方法。

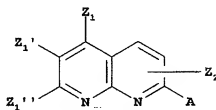
【請求項36】 前記ウイルス感染はHBVまたはHCVである、請求項30ないし34のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】 前記ウイルス感染はHCVである、請求項30ないし34のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項38】 前記ウイルス感染はHSV-1またはHSV-2である、請求項30ないし34のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項39】 抗ウイルス剤として有用な組成物であって、少なくとも1種の次式I

【化3】



(I)

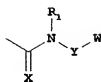
〔式中、

A、Z₁、Z₁'、Z₁'' および Z₂ は、請求項1 ないし 23 および 30 ないし 34 のいずれか一項において定義されたものを表すが、

但し、

1) Y が CH₂ を表し、X が酸素原子を表し、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁'' および Z₂ が水素原子を表し、そして A が

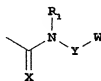
【化4】



を表す場合、Wは、2-メトキシフェニル基または3-トリフルオロメチルフェニル基を表さず、また

2) Yが(C₆H₅)₆を表し、Xが酸素原子を表し、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁'' およびZ₂が水素原子を表し、そしてAが

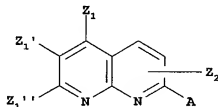
【化5】



を表す場合、Wは、フェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基または3-ピリジニル基を表さない。]で表される[1, 8]ナフチリジン誘導体またはその医薬的に許容可能な塩を含む組成物。

【請求項40】 抗ウイルス剤として有用な組成物であって、少なくとも1種の次式I

【化6】

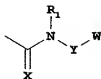


〔式中、

A、Z₁、Z₁'、Z₁'' およびZ₂は、請求項24において定義されたものを表すが、
但し、

1) YがCH₂を表し、Xが酸素原子を表し、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁'' および Z₂が水素原子を表し、そしてAが

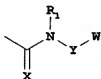
【化7】



を表す場合、Wは、2-メトキシフェニル基または3-トリフルオロメチルフェニル基を表さず、また

2) Yが(CH₂)₆を表し、Xが酸素原子を表し、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁'' および Z₂が水素原子を表し、そしてAが

【化8】



を表す場合、Wは、フェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基または3-ピリジル基を表さない。] で表される [1, 8] ナフチリジン誘導体またはその医薬的に許容可能な塩を含む組成物。

【請求項41】 抗ウイルス活性は抗肝炎または抗ヘルペスである、請求項39記載の組成物。

【請求項42】 抗ウイルス活性は抗HBVまたは抗HCVである、請求項39記載の組成物。

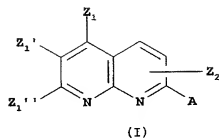
【請求項43】 抗ウイルス活性は抗HCVである、請求項39記載の組成物。

【請求項44】 抗ウイルス活性は抗HCVである、請求項40記載の組成物。

【請求項45】 抗ウイルス活性は抗HSV-1または抗HSV-2である、請求項39記載の組成物。

【請求項46】 次式1

【化9】



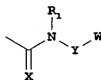
〔式中、

A、Z₁、Z₁'、Z₁'' および Z₂は、請求項1 ないし23 および30 ないし34 のいずれか一項において定義されたものを表すが、

但し、

1) YがC H₂を表し、Xが酸素原子を表し、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁'' および Z₂が水素原子を表し、そしてAが

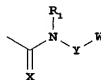
【化10】



を表す場合、Wは、2-メトキシフェニル基または3-トリフルオロメチルフェニル基を表さず、また

2) Yが(C H₂)₀を表し、Xが酸素原子を表し、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁'' および Z₂が水素原子を表し、そしてAが

【化11】

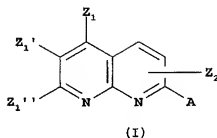


を表す場合、Wは、フェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基または3-

ピリジニル基を表さない。] で表される [1, 8] ナフチリジン誘導体およびその医薬的に許容可能な塩。

【請求項47】 次式I

【化12】



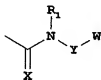
[式中、

A、Z₁、Z₁'、Z₁'' および Z₂ は、請求項24において定義されたものを表すが、

但し、

1) YがCH₂を表し、Xが酸素原子を表し、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁'' および Z₂が水素原子を表し、そしてAが

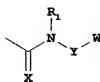
【化13】



を表す場合、Wは、2-メトキシフェニル基または3-トリフルオロメチルフェニル基を表さず、また

2) Yが(CH₂)₀を表し、Xが酸素原子を表し、R₁、Z₁、Z₁'、Z₁'' および Z₂が水素原子を表し、そしてAが

【化14】



を表す場合、Wは、フェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基または3-ピリジル基を表さない。]で表される[1, 8]ナフチリジン誘導体およびその医薬的に許容可能な塩。

【請求項48】 [1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸ベンジルアミド(化合物番号2)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸4-メトキシベンジルアミド(化合物番号3)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸3-メトキシベンジルアミド(化合物番号4)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸2, 4, 6-トリメトキシベンジルアミド(化合物番号5)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸2, 3-ジメトキシベンジルアミド(化合物番号6)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸2, 4-ジメトキシベンジルアミド(化合物番号7)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸2-イソプロポキシベンジルアミド(化合物番号8)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-アミド(化合物番号11)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸(ピリジン-3-イルメチル)-アミド(化合物番号12)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)-アミド(化合物番号13)、

[1, 8]ナフチリジン-2-カルボン酸ピリジン-4-イルアミド(化合物番号14)、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸ピリジン-2-イルアミド（化合物番号15）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸2-フルオロベンジルアミド（化合物番号16）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸2-クロロベンジルアミド（化合物番号17）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸2-トリフルオロメトキシベンジルアミド（化合物番号18）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸（3-ニトロフェニル）-アミド（化合物番号19）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸ベンジルオキシアミド（化合物番号21）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸チアゾール-2-イルアミド（化合物番号22）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸ベンゾチアゾール-2-イルアミド（化合物番号23）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸（2-フルオロフェニル）-アミド（化合物番号24）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸（2-メトキシベンジル）-メチルアミド（化合物番号25）、

〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボチオ酸2-メトキシベンジルアミド（化合物番号26）、および

（2-メトキシベンジル）-〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボキサミジントリフルオロアセテート（化合物番号27）

からなる群より選択される〔1, 8〕ナフチリジン誘導体。

【請求項49】 前記誘導体は、（+）鏡像異性体、（-）鏡像異性体、またはラセミ混合物を含む（+）および（-）鏡像異性体の混合物の形態にある、請求項48記載のナフチリジン誘導体。

【請求項50】 （+）-〔1, 8〕ナフチリジン-2-カルボン酸2-第

ニブトキシベンジルアミド（化合物番号9）、および

（－）－[1, 8] ナフチリジン－2－カルボン酸2－第二ブトキシベンジルアミド（化合物番号10）

からなる群より選択される[1, 8] ナフチリジン誘導体。

【請求項51】 [1, 8] ナフチリジン－2－カルボン酸ベンジルアミド（化合物番号2）、

[1, 8] ナフチリジン－2－カルボン酸4－メトキシベンジルアミド（化合物番号3）、

[1, 8] ナフチリジン－2－カルボン酸3－メトキシベンジルアミド（化合物番号4）、

[1, 8] ナフチリジン－2－カルボン酸2, 4, 6－トリメトキシベンジルアミド（化合物番号5）、

[1, 8] ナフチリジン－2－カルボン酸（ピリジン－3－イルメチル）－アミド（化合物番号12）、

[1, 8] ナフチリジン－2－カルボン酸2－フルオロベンジルアミド（化合物番号16）、

[1, 8] ナフチリジン－2－カルボン酸2－クロロベンジルアミド（化合物番号17）、および

（2－メトキシベンジル）－[1, 8] ナフチリジン－2－カルボキサミジントリフルオロアセテート（化合物番号27）

からなる群より選択される[1, 8] ナフチリジン誘導体。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		Int. Appl. No. PCT/CA 00/00181	
IPC 7 C07D471/04 A61K31/4375 A61P31/12 221:00) //(C07D471/04, 221:00,			
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED			
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)			
IPC 7 A61K A61P C07D			
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched			
Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)			
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
X	EP 0 172 083 A (RHONE-POULENC SANTE) 19 February 1986 (1986-02-19) page 8, line 25 - line 27; examples 1, 8, 9, 13-28, 30, 31, 47-52, 54-56, 58-60, 63, 64, 67, 70	1, 50, 51	
A	WO 97 34894 A (BIOCHEM INT.) 25 September 1997 (1997-09-25) claim 1	1	
- / -			
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.	
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"1" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"2" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"3" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"4" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"5" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"6" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underscore the principle or theory underlying the invention</p> <p>"7" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"8" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"9" document member of the same patent family</p>			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report	
31 July 2000		10/08/2000	
Name and mailing address of the ISA, European Patent Office, P.O. 5010 Patenkamern 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel (+31) - 70 340-3040, Tx. 31 651 opor, Fax (+31) - 70 340-3016		Authorized officer	
		Alfaro Faus, I	

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor: Invent Application No.

PCT/CA 00/00181

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indications where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	<p>CHAN L ET AL: "Isoquinoline-6-Carboxamides as Patent and Selective Anti-Human Cytomegalovirus (HCMV) Inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD, vol. 9, no. 17, . 6 September 1999 (1999-09-06), pages 2583-2586, XP004188868 ISSN: 0960-894X table I, entry 4</p>	1,50,51
X	<p>EP 0 234 971 A (RHONE-POULENC SANTE) 2 September 1987 (1987-09-02) examples 14,15</p>	50,51
X	<p>EP 0 233 801 A (RHONE-POULENC SANTE) 26 August 1987 (1987-08-26) examples 1-12,15,17-28</p>	50,51
X	<p>EP 0 208 621 A (RHONE-POULENC SANTE) 14 January 1987 (1987-01-14) examples 3,6,9,10,12-15,17</p>	50,51
X	<p>FR 2 263 752 A (RHONE-POULENC IND) 10 October 1975 (1975-10-10) compounds of formula V1 in examples 1-7</p>	50,51
X	<p>US 5 621 010 A (SUEDA NORIYOSHI ET AL) 15 April 1997 (1997-04-15) example 171</p>	50,51
X	<p>WO 97 34870 A (NEUROGEN CORP) 25 September 1997 (1997-09-25) examples 3KK,3NN,300</p>	50,51
X	<p>EP 0 512 899 A (ADIR) 11 November 1992 (1992-11-11) examples 19,20</p>	50,51
X	<p>EP 0 387 582 A (BASF AG) 19 September 1990 (1990-09-19) claim 10</p>	50,51
X	<p>WANG ET AL.: "Self-replication in a Diels-Alder reaction" CHEMICAL COMMUNICATIONS, 1997, pages 1495-1496, XP002143883 ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY., GB ISSN: 1359-7345 compound 7</p>	50,51
	-/-	

Form PCT/ISAO216 (continuation of annex sheet G/49-1/82)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor: Japan Application No.
PCT/CA 00/00181

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>TERAUCHI ET AL.: "Nicotinamide derivatives as a new class of gastric H⁺/K⁺-ATPase inhibitors. I. Synthesis and structure-activity relationships of N-substituted 2-(benzhydryl- and benzylsulfinyl)nicotinamides"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 40, no. 3, 1997, pages 313-321, XP002143884</p> <p>AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US</p> <p>ISSN: 0022-2623</p> <p>table 3, compound 7p _____</p>	50, 51

Form PCT/ISAQ12a (publication of second sheet) (July 1982)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No. PCT/CA 00/00181

PCT/CA 00/00181

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
EP 0172083 A	19-02-1986	FR 2567887 A	24-01-1986
		AT 33652 T	15-09-1988
		AU 572672 B	12-05-1988
		AU 4509085 A	23-01-1986
		CA 1224787 A	28-07-1987
		CS 253730 B	17-12-1987
		DD 240011 A	15-10-1986
		DE 3562250 D	26-05-1988
		DK 327285 A	20-01-1986
		ES 545336 D	01-02-1986
		ES 8604584 A	01-07-1986
		FI 852821 A, B	20-01-1986
		FR 2592880 A	17-07-1987
		GR 851774 A	26-11-1985
		HU 40799 A, B	27-02-1987
		IL 75817 A	30-06-1988
		JP 61063656 A	01-04-1986
		NO 852877 A, B	20-01-1986
		NZ 212764 A	30-05-1988
		OA 8069 A	31-03-1987
		PH 21301 A	28-09-1987
		PL 254570 A	21-10-1986
		PT 80840 A, B	01-08-1985
		SU 1417797 A	15-08-1988
		US 4642308 A	10-02-1987
		YU 118785 A	31-10-1988
		ZA 8505409 A	30-04-1986
WO 9734894 A	25-09-1997	AU 1918797 A	10-10-1997
		BR 9708068 A	04-01-2000
		CA 2250320 A	25-09-1997
		CN 1218473 A	02-06-1999
		EP 0984967 A	15-03-2000
		GB 2326412 A	23-12-1998
		US 5945431 A	31-08-1999
EP 0234971 A	02-09-1987	FR 2592882 A	17-07-1987
		AT 56213 T	15-09-1990
		AU 589484 B	12-10-1989
		AU 6760287 A	23-07-1987
		CS 8700256 A	15-07-1988
		DD 260069 A	14-09-1988
		DE 3764667 D	11-10-1990
		DK 19787 A	17-07-1987
		FI 870150 A	17-07-1987
		HU 43603 A, B	30-11-1987
		JP 62169787 A	25-07-1987
		NO 870166 A, B	17-07-1987
		NZ 218952 A	26-04-1989
		PH 24461 A	25-06-1990
		PT 84101 A, B	01-02-1987
		US 4753933 A	28-06-1988
		YU 5387 A	30-06-1988
		ZA 8700292 A	26-08-1987
EP 0233801 A	26-08-1987	FR 2592880 A	17-07-1987
		AT 53031 T	15-06-1990
		DE 3762859 D	28-06-1990

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1997)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Serial Application No.
PCT/CA 00/00181

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0233801 A		GR 3000546 T	31-07-1991
		JP 62169786 A	25-07-1987
		US 4753941 A	28-06-1988
EP 0208621 A	14-01-1987	FR 2584722 A	16-01-1987
		FR 2592881 A	17-07-1987
		AT 42104 T	15-04-1989
		CA 1265803 A	13-02-1990
		DE 3662788 D	18-05-1989
		JP 62019587 A	28-01-1987
		US 4720500 A	19-01-1988
FR 2263752 A	10-10-1975	AR 209421 A	29-04-1977
		AR 210851 A	30-09-1977
		AT 336031 B	12-04-1977
		AT 86676 A	15-08-1976
		AT 336030 B	12-04-1977
		AT 400874 A	15-08-1976
		AU 6888074 A	13-11-1975
		CA 1012971 A	29-08-1977
		CH 592663 A	31-10-1977
		CH 592662 A	31-10-1977
		CS 191881 B	31-07-1979
		CS 191887 B	31-07-1979
		DD 111078 A	20-01-1975
		DE 2423650 A	05-12-1974
		DK 136819 B	28-11-1977
		ES 426335 A	01-09-1976
		ES 426336 A	01-07-1976
		ES 426337 A	01-11-1976
		FI 55659 B	31-05-1979
		GB 1417935 A	17-12-1975
		HU 169609 B	28-12-1976
		IE 39263 B	30-08-1978
		IL 44815 A	30-12-1977
		JP 1194027 C	12-03-1984
		JP 57150693 A	17-09-1982
		JP 58027279 B	08-06-1983
		JP 1160777 C	10-08-1983
		JP 50040593 A	14-04-1975
		JP 57058345 B	09-12-1982
		LU 70071 A	24-02-1975
		MX 4617 E	07-07-1982
		NL 7406194 A	19-11-1974
		NO 140012 B	12-03-1979
		OA 4700 A	31-07-1980
		PH 11400 A	14-12-1977
		SE 410857 B	12-11-1979
		SU 583757 A	05-12-1977
		SU 589916 A	25-01-1978
		SU 629877 A	25-10-1978
		US 4038391 A	26-07-1977
		US 4016274 A	05-04-1977
		YU 133674 A	21-01-1983
		YU 287681 A	21-01-1983
		YU 287781 A	21-01-1983
US 5621010 A	15-04-1997	CA 2123728 A	22-11-1994

Form PCT/CA 00/00181 (patent family search) (May 1997)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.
PCT/CA 00/00181

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5621010 A		DE 69404382 D	04-09-1997
		DE 69404382 T	05-03-1998
		EP 0625507 A	23-11-1994
		JP 7258200 A	09-10-1995
WO 9734870 A	25-09-1997	AU 2218997 A	10-10-1997
		CA 2249562 A	25-09-1997
		EP 0888300 A	07-01-1999
EP 0512899 A	11-11-1992	FR 2676056 A	06-11-1992
		AU 649812 B	02-06-1994
		AU 1594892 A	05-11-1992
		CA 2067905 A	04-11-1992
		JP 2082866 C	23-08-1996
		JP 6172339 A	21-06-1994
		JP 7113021 B	06-12-1995
		NZ 242582 A	25-11-1993
		US 5315017 A	24-05-1994
EP 0387582 A	19-09-1990	DE 3907938 A	13-09-1990
		CA 2011537 A	11-09-1990
		DE 59006542 D	01-09-1994
		ES 2057211 T	16-10-1994
		HU 53774 A,B	28-12-1990
		JP 2273675 A	08-11-1990
		US 5059240 A	22-10-1991

Form PCT/IS/A210 (patent family search) (July 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MC, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ンゲ ングイェンバ

カナダ国 ジェイ5アール 5エム5 ケ
ベック ラブライリー レオタブル デュ
デュク 175

(72)発明者 アルアルシャド シディキ

カナダ国 エッチ9エー 3ビー5 ケベ
ック ドナルドーデスーオルメオクス ス
テファニー 116

(72)発明者 ソフィー レベスケ

カナダ国 ジェイ7エヌ 1ブイ3 ケベ
ック ミラベル デュ ラボア 8290

Fターム(参考) 4C065 AA04 BB09 CC01 DD02 EE02
HH01 KK08 PP03 PP12 PP17
4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01
MA04 NA14 ZB33